

(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 921 116 A1

B13

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:

09.06.1999 Patentblatt 1999/23

(51) Int. Cl.⁶: C07C 257/18, C07C 259/18,
C07C 255/59, C07C 271/64,
C07D 295/08, A61K 31/16,
A61K 31/395

(21) Anmeldenummer: 98122169.0

(22) Anmelddatum: 26.11.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SEBenannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI(30) Priorität: 04.12.1997 EP 97121285
10.11.1998 EP 98121374

(71) Anmelder:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
4070 Basel (CH)

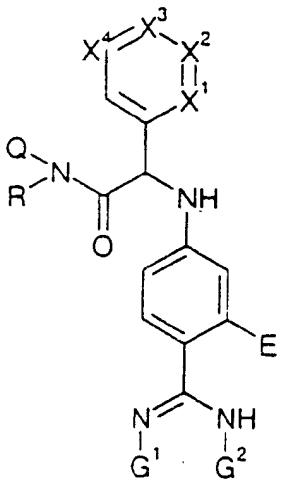
(72) Erfinder:

- Gröbke, Katrin
4056 Basel (CH)
- Ji, Yu-Hua
San Mateo, California 94402 (US)
- Wallbaum, Sabine
79639 Grenzach-Wyhlen (DE)
- Weber, Lutz
79639 Grenzach-Wyhlen (DE)

(74) Vertreter: Mahé, Jean et al
F.Hoffmann-La Roche AG
Patent Department (PLP),
124 Grenzacherstrasse
4070 Basel (CH)

(54) N-(4-carbamimido-phenyl)-glycinamidderivate

(57) Die neuen N-(4-Carbamimido-phenylamino)-phenylglycinamidderivate der Formel

Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündung und
Arteriosklerose oder als Antitumormittel verwendbar.

EP 0 921 116 A1

worin E, G¹, G², Q, R und X¹ bis X⁴ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon sind als Hemmer der durch den Faktor VIIa und durch den Gewebsfaktor induzierten Bildung der Gerinnungsfaktoren Xa, IXa und Thrombin, speziell als Heilmittel zur Behandlung bzw. Verhütung von

Beschreibung

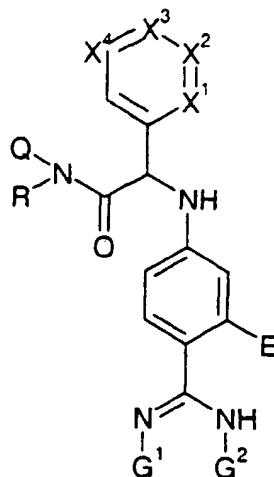
[0001] Die Erfindung betrifft neue N-(4-Carbamido-phenyl)-glycinamidderivate, insbesondere solche der Formel

5

10

15

20



worin

25

E Wasserstoff oder OH,
Q Wasserstoff oder Alkyl,

R Aryl, Cycloalkyl oder durch R¹, R² und R³ substituiertes Alkyl,
R¹ Wasserstoff, COOH, COO-Alkyl oder Aryl,

R² Wasserstoff, Aryl, Cycloalkyl oder Heteroaryl,
R³ Wasserstoff, Aryl oder (in einer anderen als die α -Stellung zum N-Atom an dem die Alkylgruppe R gebunden ist) OH, Alkoxy oder gegebenenfalls geschütztes Amino,

durch COOH oder COO-Alkyl substituiertes Pyrrolidino, Piperidino oder 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin-3-yl,

35 drei von X¹ bis X⁴ unabhängig voneinander eine Gruppe C(R^a), C(R^b) oder C(R^c) und das vierte eine Gruppe C(R^d) oder N,

R^a bis R^d unabhängig voneinander H, OH, NO₂, Dialkyl-amino, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkyloxy, Heteroaryl-alkyloxy, Heterocycl-alkyloxy, COOH, COO-Alkyl, NH-SO₂-Alkyl, NHO₂-Aryl, NHCO-Alkyl, NHCO-Aryl, NHCOO-Alkyl, NHCO-Alkyl-NH₂, NHCO-Alkyl-NH-G, Aralkyl-CONH, Alkyl-O-alkyl-CONH, Aryl-O-alkyl-CONH, Alkyl-COOH, Alkyl-COO-alkyl, O-Alkyl-COOH oder O-Alkyl-COO-alkyl, oder

40 zwei benachbarte Gruppen R^a bis R^d zusammen Alkylendioxy sind,
wobei nicht mehr als drei von R^a bis R^d die gleiche Bedeutung haben sollen und X¹ nicht CCOOH oder CCOO-Alkyl sein soll,

45 G eine Aminoschutzgruppe und

eins von G¹ und G² Wasserstoff und das andere Wasserstoff, Alkyl, OH, Alkoxy, Aroyl, Alkanoyl-OCH₂, Aroyl-OCH₂ oder eine Gruppe COO-R⁹ oder OCO-R⁹, R⁹ gegebenenfalls durch Halogen, OH, Alkoxy, COOH oder COO-Alkyl substituiertes Alkyl,

50 sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon.

[0002] Ferner betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindungen, pharmazeutische Präparate, die solche Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung von pharmazeutischen Präparaten.

[0003] Beispiele von physiologisch verwendbaren Salzen dieser Verbindungen der Formel I sind Salze mit physiologisch verträglichen Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, schweflige Säure oder Phosphorsäure; oder mit organischen Säuren, wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure,

Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure oder Salicylsäure.

[0004] Die Verbindungen der Formel I können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge des Herstellungsverfahrens erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften einer zunächst wasserfreien Verbindung der Formel I auftreten.

5 [0005] Die Verbindungen der Formel I enthalten zumindest ein asymmetrisches C-Atom und können daher als Enantiomerengemisch oder als optisch reine Verbindungen vorliegen.

[0006] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet "Alkyl" allein oder in Kombination, wie in COO-Alkyl, Alkoxy, Dialkyl-amino, Aralkyloxy, Heteroaryl-alkyloxy, Heterocycl-alkyloxy, NHSO_2 -Alkyl, NHCO-Alkyl, Aralkyl-CONH, Alkyl-O-alkyl-CONH, Alkyl-COOH, CCOO-Alkyl, Alkanoyl u. dgl., eine bis zu 6, vorzugsweise bis zu 4 C-Atome enthaltende geradkettige oder verzweigte Gruppe. Beispiele davon sind Methyl, Ethyl und Butyl. "Aryl" allein oder in Kombination, wie in Aryloxy, Aralkyl, NHSO_2 -Aryl, NHCO-Aryl, Aralkyl-CONH, Aryl-O-alkyl-CONH, Aroyl u. dgl., bezeichnet Gruppen, wie Phenyl oder Naphthyl, die substituiert sein können, z.B. durch Halogen, wie Brom, Fluor oder Chlor; Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy oder Propoxy; Alkylendioxy, wie Methylendioxy; Hydroxy, Nitro, Amino, Amidino, Sulfamoyl, Phenyl, Phenoxy, COOH oder COO-Alkyl, wie COOCH_3 oder COOC_2H_5 . Beispiele von Arylgruppen sind Phenyl und

15 Amidinophenyl, von Aralkylgruppen: Benzyl, Phenethyl, Naphthylmethyl, Mono- oder Dimethoxy-benzyl, Aminobenzyl oder Nitrobenzyl, von Aryloxygruppen: Phenoxy oder Methoxycarbonyl-phenoxy, von Aralkyloxygruppen: Benzyloxy, Nitrobenzyloxy, Bromobenzyloxy, Dichloro-benzyloxy, Methoxy-benzyloxy, Phenoxy-benzyloxy, Phenethoxy oder Biphenylylmethoxy. "Cycloalkyl-alkyl" bezeichnet über eine Alkylgruppe gesättigte Gruppen mit 3 bis 7 C-Atomen. Ein Beispiel davon ist Cyclopropylmethyl. "Heteroaryl-alkyl" allein oder in "Heteroaryl-alkyloxy" bezeichnet eine über eine

20 Alkyl- bzw. Alkoxygruppe gebundene 5- bis 10-gliedrige aromatische Gruppe, die aus ein oder zwei Ringen besteht und ein oder mehrere N-Atome enthält. Beispiele davon sind Imidazolylethyl und Indolylethyl bzw. Pyridinylmethoxy, Indolylmethoxy, Quinolinylmethoxy oder Isochinolinylmethoxy. "Heterocyclalkyloxy" bezeichnet eine über eine Alkoxygruppe gebundene 5- bis 10-gliedrige gesättigte oder ungesättigte nicht-aromatische Gruppe, die aus ein oder zwei Ringen besteht und ein oder mehrere Heteroatome N, O und/oder S enthält. Beispiele davon sind Morpholinylethoxy,

25 Thiomorpholinylethoxy und Tetrahydroquinolinylmethoxy. Beispiele von Gruppen COO-Alkyl, NHSO_2 -Alkyl und NHSO_2 -Aryl sind COOCH_3 , NHSO_2CH_3 bzw. $\text{NHSO}_2\text{C}_6\text{H}_5$. Ein Beispiel einer Alkylendioxygruppe ist Methylendioxy.

[0007] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin R¹ Aryl, insbesondere Phenyl oder Amidinophenyl; Aralkyl, insbesondere Benzyl, Phenethyl, Naphthylmethyl, Mono- oder Dimethoxy-benzyl, Aminobenzyl oder Nitrobenzyl; Benzhydryl; Cycloalkyl-alkyl, insbesondere Cyclopropylmethyl; oder Heteroaryl-alkyl, insbesondere Imidazolylethyl oder Indolylethyl ist.

[0008] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner diejenigen,

worin Q Wasserstoff oder Methyl, und/oder

worin R Aryl, wie Phenyl, Amidinophenyl oder Carboxyphenyl, oder

35 worin R durch R¹, R² und R³ substituiertes Alkyl ist und

worin R¹ eine Gruppe COOH oder COO-Alkyl, R² Aryl oder H, und R³ Aryl, H, Amino oder geschütztes Amino, oder
worin R¹ H, R² Aryl oder Heteroaryl und R³ H oder OH ist.

[0009] Bevorzugte durch R¹, R² und R³ substituierte Alkylgruppen R sind Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl.

40 [0010] Bevorzugte Arylgruppen R, R¹, R² oder R³ sind durch COOH oder COO-Alkyl, wie COOCH_3 oder COOC_2H_5 ; NO_2 , NH_2 , SO_2NH_2 oder ein oder zwei Gruppen OH oder Alkoxy, wie OCH_3 oder OC_2H_5 , substituiertes Phenyl.

[0011] Bevorzugte Cycloalkylgruppen R oder R² sind gegebenenfalls durch COOH oder COO-Alkyl substituiertes Cyclopentyl.

[0012] Bevorzugte Heteroarylgruppen R² sind Imidazolyl, Indolyl und Pyridinyl.

45 [0013] Bevorzugte COO-Alkylgruppen R¹ sind COOCH_3 und COOC_2H_5 .

[0014] Eine bevorzugte geschützte Aminogruppe R³ ist NH-Boc (t-Butoxycarbonylaminino).

[0015] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner diejenigen, worin eins von G¹ oder G² eine Gruppe OH oder COO-Alkyl, wie COOCH_3 oder COOC_2H_5 ist.

[0016] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner diejenigen,

50 worin X¹ eine Gruppe C(R^a), in der R^a H, OH, NO_2 , Halogen, insbesondere Fluor; Alkoxy, insbesondere Methoxy; NHSO_2 -Alkyl oder NHSO_2 -Aryl, insbesondere Methansulfonylamino bzw. Phenylsulfonylamino und/oder
worin X² eine Gruppe C(R^b), in der R^b H, OH, NO_2 , Alkyl, insbesondere Methyl; Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy oder Butoxy; Aryloxy, insbesondere Phenoxy; Aralkyloxy, insbesondere Benzylxyloxy, und/oder

55 worin X³ eine Gruppe C(R^c), in der R^c H, OH, NO_2 , Dialkylamino, insbesondere Dimethylamino; Halogen, insbesondere Brom; Alkyl, insbesondere Methyl; Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy oder Propoxy; Aryloxy, insbesondere Methoxycarbonyl-phenoxy; Aralkyloxy, insbesondere Benzylxyloxy, Nitrobenzyloxy, Bromobenzyloxy, Dichloro-benzyloxy, Methoxy-benzyloxy, Phenoxy-benzyloxy, Phenethoxy oder Biphenyl-methoxy; Heteroaryl-

alkyloxy, insbesondere Pyridinyl-methoxy, Indolylmethoxy, Quinolinylmethoxy oder Isochinolinylmethoxy; oder Heterocycl-alkyloxy, insbesondere Morphinylethoxy, Thiomorpholinylethoxy oder Tetrahydroquinolinylmethoxy ist, oder

5 worin R^b und R^c zusammen eine Alkylendioxygruppe, insbesondere die Methylendioxygruppe, bilden und/oder worin X⁴ eine Gruppe C(R^d), in der R^d H, NO₂, Alkoxy, insbesondere Methoxy; oder Aralkyloxy, insbesondere Benzyloxy ist.

[0017] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner diejenigen, worin X¹ bis X⁴ unabhängig voneinander eine Gruppe C(R^a) bis C(R^d) in der R^a bis R^d NHCO-Alkyl, wie NH-Acetyl, NHCO-Aryl, wie NH-Benzoyl, NHCOO-Alkyl, wie NHCOOCH₃, NHCO-Alkyl- (gegebenenfalls geschütztes Amino), wie NHCOCH₂NH₂, NHCOCH₂CH₂NH₂ und NHCOCH₂NH-Boc; Aralkyl-CONH, wie Benzyl-CONH, Alkyl-O-alkyl-CONH, wie CH₃OCH₂CONH, Alkyl-COOH, wie CH₂CH₂COOH, O-Alkyl-COOH, wie O(CH₂)₁ oder ₃COOH und OCH(CH₃)COOH, Aryloxy, wie OC₆H₄COOH und Aralkyloxy, wie OCH₂C₆H₄COOH, wobei an Stelle einer Gruppe COOH eine Gruppe COO-Alkyl, wie COO(CH₃ oder C₂H₅) vorliegen kann.

10 [0018] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner diejenigen, worin eins von X¹ bis X⁴ ein N-Atom und die drei anderen unabhängig voneinander eine Gruppe C(R^a), C(R^b) oder C(R^c) sind, insbesondere worin eins von R^a, R^b und R^c für H und die zwei anderen für nieder-Alkoxy, wie Methoxy oder Ethoxy, stehen.

15 [0019] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner diejenigen, worin eins von G¹ und G² Wasserstoff und das andere für Aryl, insbesondere gegebenenfalls durch Halobenzoyl, wie Fluorobenzoyl, Alkyl-COOCH₂-benzoyl oder Phenyl-COOCH₂-benzoyl, oder für Haloalkyl-OCCO, wie Trichlorethyl-OCCO steht.

20 [0020] Besonders bevorzugt sind die Verbindungen, worin E, G¹, G² und Q Wasserstoff sind, und / oder

25 worin R durch R¹, R² und R³ substituiertes Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl, insbesondere worin R¹ Aryl, speziell Phenyl, oder COOH, R² Wasserstoff oder Aryl, speziell Phenyl, und R³ Wasserstoff ist, und / oder worin X¹ bis X⁴ eine Gruppe C(R^a) bis C(R^d), insbesondere worin R^a H, Aralkyloxy, speziell Carboxy-benzoyloxy; NHSO₂-Aryl, speziell Phenylsulfonylamino; Aralkyl-CONH, speziell Phenylacetylamino, oder O-Alkyl-COOH, speziell Carboxymethoxy, R^b H oder Alkoxy, speziell Methoxy oder Ethoxy, R^c H, Alkoxy, speziell Methoxy, oder Aralkyloxy, speziell Benzyloxy, und R^d H oder Alkoxy, speziell Methoxy ist.

30 [0021] Beispiele von solchen Verbindungen sind:

(R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid,
2-(2-Phenylsulfonylamino-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid, und / ferner

35 (RS)-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-diphenyl-essigsäure,
(RS)- und (SR)-3-[[(RS)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-[(R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure,
(S)-[(S)-2-(4-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-acetylamino]-phenyl-essigsäure,
40 (RS)-3-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy-methyl]-benzoë-säure,
(RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-essigsäure,
(S)-[(R)-2-(2-Phenylsulfonylamino-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-phenylessigsäure,
45 (S)-[(S)-2-(2-Phenylsulfonylamino-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-phenyl-essigsäure,
(S)-[(R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-2-phenylacetyl-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure
50 (S)-[(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-2-phenylacetyl-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure.

[0022] Weitere Beispiele von Verbindungen der Formel I sind die folgenden:

55 (S)-2-[(R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-propionsäure,
(S)-2-[(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-propionsäure,
(S)-2-[(R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-3-phenyl-propionsäure,
(S)-2-[(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-3-phenyl-propi-

onsäure,
 5 (S)-2-[(R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionsäure,
 (S)-2-[(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionsäure,
 10 (S)-1-[(R)- und -(S)-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure,
 (RS)-2-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-2-methyl-propionsäure,
 15 (S)-[(R)-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl]-methyl-amino]-phenyl-essigsäure,
 (S)-[(S)-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl]-methyl-amino]-phenyl-essigsäure,
 (RS)- und (SR)-1-[(RS)-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl]-pyrrolidin-3-carbonsäure,
 20 (RS)- oder (SR)-2-[(RS)-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-3-carbonsäure,
 (RS)-1-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-cyclopentancarbonsäure,
 25 (S)-2-[(R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-4-tert-butoxycarbonylamino-buttersäure,
 (S)-2-[(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-4-tert-butoxycarbonylamino-buttersäure,
 (S)-2-[(R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-3-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure,
 30 (S)-2-[(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-3-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure,
 (RS)-2-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-benzoësäure,
 (RS)-3-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-benzoësäure,
 35 (RS)-4-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-benzoësäure,
 (E)- und/oder (Z)-(S)-2-[(R)- und -(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenyl-amino]-acetyl-amino]-propionsäure,
 (E)- und/oder (Z)-(S)-2-[(R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetyl-amino]-3-phenyl-propionsäure,
 (E)- und/oder (Z)-(S)-2-[(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetyl-amino]-3-phenyl-propionsäure,
 40 (E)- und/oder (Z)-(S)-2-[(R)- und -(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenyl-amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure,
 (E)- und/oder (Z)-(RS)-2-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetyl-amino]-2-methyl-propionsäure,
 (E)- und/oder (Z)-(S)-[(R)- und -(S)-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenyl-amino]-acetyl]-methyl-amino]-phenyl-essigsäure,
 45 (E)- und/oder (Z)-(RS)- und -(SR)-1-[(RS)-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenyl-amino]-acetyl]-pyrrolidin-3-carbonsäure,
 (E)- und/oder (Z)-(RS)- und -(SR)-2-[(RS)-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenyl-amino]-acetyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-3-carbonsäure,
 (E)- und/oder (Z)-(RS)-1-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetyl-amino]-cyclopentancarbonsäure,
 50 (E)- und/oder (Z)-(RS)-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetyl-amino]-diphenyl-essigsäure,
 (S)-2-[(R)- und -(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-[(E)- und/oder - [(Z)-N-hydroxycarbamimidoyl]-phenylamino]-acetyl-amino]-4-tert-butoxycarbonylaminobuttersäure,
 55 (S)-2-[(R)- und -(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-[(E)- und/oder - [(Z)-N-hydroxycarbamimidoyl]-phenylamino]-acetyl-amino]-3-tert-butoxycarbonylaminopropionsäure,
 (E)- und/oder (Z)-(RS)-3-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetyl-amino]-benzoësäure,

(E)- und/oder (Z)-(RS)-4-[2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetyl-amino]-benzoësäure.

(E)- und/oder (Z)-(RS)- und -(SR)-3-[(RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetylamino]-3-phenyl-propionsäure,

5 (S)-4-Amino-2-[(R)- und -(S)-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-buttersäure,

(S)-3-Amino-2-[(R)- und -(S)-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-propionsäure,

10 (E)- und/oder (Z)-(S)-[(R)- oder -(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetylamino]-phenyl-essigsäure,

(S)-[(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure,

(R)-[(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure,

(R)-[(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure,

15 (E)- und/oder (Z)-(S)-3-(4-Amino-phenyl)-2-[(R)- und -(S)-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetylamino]-propionsäure-ethylester,

(S)-3-(4-Amino-phenyl)-2-[(R)- und -(S)-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-propionsäure-ethylester,

(S)-3-(4-Amino-phenyl)-2-[(R)-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-propionsäure,

20 (S)-3-(4-Amino-phenyl)-2-[(S)-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-propionsäure,

(S)-[(R)-2-(4-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-acetylamino]-phenyl-essigsäure,

(RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(3,4-dihydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid,

25 (RS)-N-Benzyl-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-methyl-acetamid,

(RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(4-sulfamoyl-phenyl)-ethyl]-acetamid,

(RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-acetamid,

30 (RS)-N-[2-(4-Amino-phenyl)-ethyl]-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid,

(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid,

(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid,

35 (R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(S)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid,

(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(S)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid,

(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(R)-1-phenyl-ethyl]-acetamid,

40 (S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(R)-1-phenyl-ethyl]-acetamid,

(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(S)-1-phenyl-ethyl]-acetamid,

(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(S)-1-phenyl-ethyl]-acetamid,

(E)- und/oder (Z)-(RS)-N-Benzyl-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-methyl-acetamid,

45 (E)- und/oder (Z)-(RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[2-(4-sulfamoyl-phenyl)-ethyl]-acetamid,

(E)-und/oder (Z)-(RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-acetamid,

(E)- und/oder (Z)-(RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-acetamid,

50 (E)- und/oder (Z)-(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(R)-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid,

(E)- und/oder (Z)-(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(R)-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-acetamid,

55 (E)- und/oder (Z)-(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(S)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid,

(E)- und/oder (Z)-(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(S)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid,

(E)- und/oder (Z)-(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(R)-1-phenyl-ethyl]-acetamid,
 (E)- und/oder (Z)-(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(R)-1-phenyl-ethyl]-acetamid,
 5 (E)- und/oder (Z)-(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(S)-1-phenyl-ethyl]-acetamid,
 (E)- und/oder (Z)-(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(S)-1-phenyl-ethyl]-acetamid.
 10 (RS)-N-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-5-benzylxy-4-methoxy-phenyl]-benzamid-acetat,
 (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-5-benzylxy-4-methoxy-phenyl]-carbamidsäure-methylester-acetat,
 (RS)-2-(2-Acetylarnino-4-benzylxy-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid,
 15 (RS)-N-Benzyl-2-(4-benzylxy-5-methoxy-2-phenylacetylarnino-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid,
 (RS)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(4,5-dimethoxy-2-phenylacetylarnino-phenyl)-acetamid,
 (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenyl]-carbamidsäure-methylester,
 20 (RS)-N-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenyl]-benzamid,
 (RS)-N-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4-methoxy-phenyl]-benzamid,
 (RS)-2-(2-Benzeneisulfonylarnino-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid,
 (RS)-N-(2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-5-benzylxy-4-methoxy-phenyl)-benzamid,
 25 (RS)-(2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-5-benzylxy-4-methoxy-phenyl)-carbamidsäure-methylester,
 (E)- und/oder (Z)-(RS)-2-(2-Acetylarnino-4-benzylxy-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid,
 (E)- und/oder (Z)-(RS)-N-Benzyl-2-(4-benzylxy-5-methoxy-2-phenylacetylarnino-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid,
 30 (E)- und/oder (Z)-(RS)-N-Benzyl-2-(4,5-dimethoxy-2-phenylacetylarnino-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid,
 (E)- und/oder (Z)-(RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenyl]-carbamidsäure-methylester,
 (E)- und/oder (Z)-(RS)-N-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenyl]-benzamid,
 35 (E)- und/oder (Z)-(RS)-N-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4-methoxy-phenyl]-benzamid,
 (E)- und/oder (Z)-(RS)-2-(2-Benzeneisulfonylarnino-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid,
 (E)- und/oder (Z)-(RS)-N-Benzyl-2-[4-benzylxy-5-methoxy-2-(2-methoxy-acetylarnino)-phenyl]-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid,
 40 (E)- und/oder (Z)-(RS)-N-Benzyl-2-[4-benzylxy-5-methoxy-2-(2-methoxy-acetylarnino)-phenyl]-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid,
 (RS)-N-Benzyl-2-[4-benzylxy-5-methoxy-2-(2-methoxy-acetylarnino)-phenyl]-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid,
 (RS)-[(2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-5-benzylxy-4-methoxy-phenyl)-carbamoyl]-methylester-tert-butyl ester,
 45 (RS)-2-[2-(2-Amino-acetylarnino)-4-benzylxy-5-methoxy-phenyl]-N-benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid,
 (RS)-4-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxymethyl]-benzoesäure,
 (RS)-4-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxyl]-butersäure,
 (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4-methoxyphenoxyl]-essigsäure,
 (E)- und/oder (Z)-(RS)-3-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxymethyl]-benzoesäure,
 50 (E)- und/oder (Z)-(RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxyl]-essigsäure,
 (E)- und/oder (Z)-(RS)-4-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxymethyl]-benzoesäure,
 55 (E)- und/oder (Z)-(RS)-4-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxyl]-essigsäure,
 (E)- und/oder (Z)-(RS)-4-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxymethyl]-benzoesäure,

(E)- und/oder (Z)-(RS)-4-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-buttersäure,

(E)- und/oder (Z)-(RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4-methoxy-phenoxy]-essigsäure,

5 (E)- und/oder (Z)-(RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,6-dimethyl-phenoxy]-essigsäure,

(E)- und/oder (Z)-(R)-2-[2-[(R)-Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-propionsäure,

10 (E)- und/oder (Z)-(R)-2-[2-[(S)-Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-propionsäure,

(R)-2-[2-[(R)-Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-propionsäure,

(R)-2-[2-[(S)-Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxyl-propionsäure,

(E)- und/oder (Z)-(S)-2-[2-[(R)-Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-propionsäure,

15 (E)- und/oder (Z)-(S)-2-[2-[(S)-Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-propionsäure,

(S)-2-[2-[(R)-Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-propionsäure,

(S)-2-[2-[(S)-Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-propionsäure,

20 (RS)-3-[4-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-2-methoxyphenoxy]-benzoësäure,

(RS)-2-[4-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-2-methoxyphenoxy]-benzoësäure,

(RS)-4-[4-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-2-methoxyphenoxy]-benzoësäure,

(RS)-3-[4-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-2-methoxyphenoxy]-benzoësäure,

25 (RS)-4-[4-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-2-methoxyphenoxy]-benzoësäure,

(RS)-5-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-2,3-dimethoxy-benzoësäure-methylester,

(RS)-5-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-2,3-dimethoxy-benzoësäure-methylester,

30 (RS)-5-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-2,3-dimethoxy-benzoësäure,

(RS)-2-[4-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-2-methoxyphenoxy]-benzoësäure,

(E)- und/oder (Z)-(RS)-3-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenyl]-propionsäure,

35 (RS)-3-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenyl]-propionsäure,

(E)- und/oder (Z)-(RS)-2-(3-Acetylamino-phenyl)-N-benzyl-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid,

(RS)-2-(3-Acetylamino-phenyl)-N-benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid,

(RS)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3-nitro-phenyl)-acetamid,

40 (RS)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2,6-dimethoxy-pyridin-4-yl)-acetamid,

(RS)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(4,6-dimethoxy-pyridin-2-yl)-acetamid,

(RS)-N-Benzyl-2-(4-benzylxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid,

(RS)-N-Benzyl-2-(3-benzylxy-5-propoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid,

45 (RS)-N-Benzyl-2-(3,5-bis-benzylxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid,

(RS)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2,6-diethoxy-pyridin-4-yl)-acetamid,

(RS)-N-Benzyl-2-(4-benzylxy-3-ethoxy-phenyl)-2-[3-hydroxy-4-[N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid,

(RS)-N-Benzyl-2-(4-benzylxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-3-hydroxyphenylamino)-acetamid,

50 (S)-[(R)- und -[(S)-2-(2-Phenylsulfonylaminino-4-benzylxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-[(E)- und/oder -(Z)-N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetylamino]-phenyl-essigsäure,

(S)-[(R)- und -[(S)-2-(4-Benzylxy-5-methoxy-2-phenylacetylamino-phenyl)-2-[4-[(E)- und/oder -(Z)-N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetylamino]-phenyl-essigsäure,

(S)-[(R)-2-(2-Acetylamino-4-benzylxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure-acetat,

55 (S)-[(S)-2-(2-Acetylamino-4-benzylxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure,

(RS)-N-[Amino-(4-[[benzylcarbamoyl-(4-benzylxy-3-ethoxy-phenyl)-methyl]-amino]-phenyl)-methylen]-4-fluorobenzamid,

(RS)-Benzoësäure-2-[[amino-(4-[[benzylcarbamoyl-(4-benzylxy-3-ethoxy-phenyl)-methyl]-amino]-phenyl)-methy-

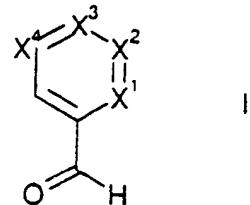
len]-carbamoyl]-benzylester,
 (RS)-[Amino-(4-[[benzylcarbamoyl-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-methyl]-amino]-phenyl)-methylene]-carbamid-säure-2,2,2-trichloro-ethyl-ester,
 (RS)-[Amino-(4-[[benzylcarbamoyl-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-methyl]-amino]-phenyl)-methylene]-carbamid-säure-methylester.

[0023] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können dadurch hergestellt werden, dass man

a) einen Aldehyd der Formel

10

15

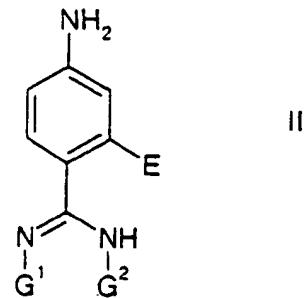


20

mit einem Isonitril der Formel R^1NC und einem 4-Aminobenzamidin der Formel

25

30



35

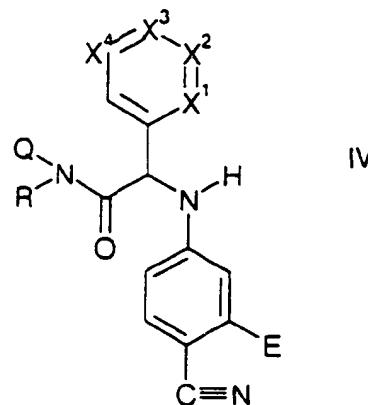
umsetzt oder

b) die in einem entsprechenden Nitrit der nachstehenden Formel

40

45

50



55

enthaltene Cyanogruppe CN in eine Amidinogruppe $C(N-G^1)NH-G^2$ umwandelt,

c) gewünschtestensfalls eine in einer Verbindung I enthaltene reaktionsfähige Gruppe funktionell abwandelt und

d) gewünschtestensfalls eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt oder ein Salz

einer Verbindung I in die freie Säure oder Base überführt:

[0024] Die Umsetzung eines substituierten Benzaldehyds der Formel II, eines Isonitrils der Formel RNC und eines 4-Amino-benzamidins der Formel III wird zweckmässig in einem Lösungsmittel, wie Methanol, Isopropanol, Ethanol, 5 Dioxan, Tetrahydrofuran, oder einem Lösungsmittelgemisch, wie Tetrahydrofuran und Wasser oder Isopropanol und Wasser, zweckmässig mit einer anorganischen Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Bortrifluoridetherat, oder einer organischen Säure, wie Toluolsulfosäure, oder einem sauren Ionenaustauscher, wie Amberlyst K10, als Katalysator, bei einer Temperatur zwischen 0°C und 100°C durchgeführt, wobei man Verbindungen der Formel I erhält. Die 10 Umsetzung eines substituierten Aldehyds der Formel II, eines Isonitrils der Formel R¹NC und 4-Aminobenzonitril unter analogen Reaktionsbedingungen führt zu Verbindungen der Formel IV, worin Q Wasserstoff ist.

[0025] Verbindungen der Formel IV erhält man auch a) durch die Reaktion eines Aldehyds der Formel II, des Benzylisonitrils und eines gegebenenfalls 2-hydroxylierten 4-Aminobenzonitrils in wasserfreiem Methanol und Bortrifluoridetherat,

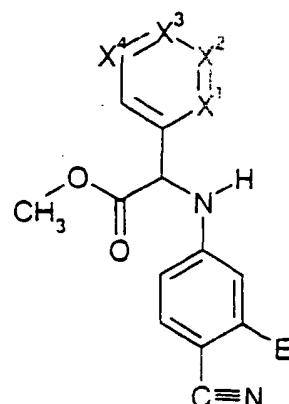
15 b) anschliessender Behandlung mit Wasser, c) Hydrolyse einer erhaltenen Verbindung der Formel

20

25

30

V



35

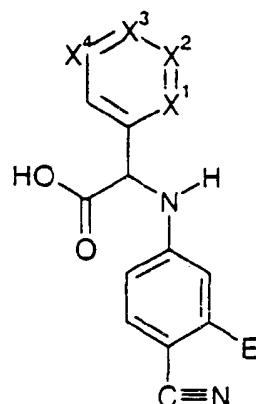
z.B. vorteilhaft in THF mit Lithiumhydroxid, und danach
d) Ueberführung einer erhaltenen Säure der Formel

40

45

50

VI



55

in ein entsprechendes Nitril der Formel IV, durch Reaktion mit einem Amin der Formel HN(R,Q) in einem Lösungsmittel, wie DMF oder Dichlormethan, unter Zugabe eines Kopplungsreagenzes, wie Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluoro-phoshat (BOP), in Gegenwart eines Carbodiimides, wie Diisopropylcarbodiimid oder Dicyclohexylcarbodiimid und gegebenenfalls eines tertiären Amins, wie Diisopropyl-

amin.

[0026] Verbindungen der Formel IV können auch über die Umwandlung einer Verbindung IV, in der eine der Gruppen X², X³ und X⁴ für C-O-Allyl oder C-O-benzyl steht, in das entsprechende Phenol und gewünschtenfalls anschliessender 5 Alkylierung erhalten werden. Die Abspaltung der Allylgruppe führt man vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran (THF), mit einem Palladium(0) Katalysator wie Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium in THF, in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie Natriumborohydrid durch. Die Abspaltung der Benzylgruppe wird vorzugsweise durch katalytische Hydrierung (Pd/C) in einem Lösungsmittel, z.B. Ethanol und Dioxan, durchgeführt. Das so 10 erhaltene Phenol kann dann gewünschtenfalls in einem Lösungsmittel, wie THF, mit Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat als Katalysator und einem entsprechenden Alkohol alkyliert werden. Die Alkylierung kann man auch mit dem geeigneten Alkybromid in Aceton oder DMF in Gegenwart von K₂CO₃ bewerkstelligen.

[0027] In den Verbindungen der Formeln I und IV bis VI enthaltene reaktionsfähige Gruppen können z.B. wie folgt 15 funktionell abgewandelt werden:

[0028] Eine C-NO₂ Gruppe X¹, X², X³ oder X⁴ kann durch katalytische Hydrierung (Pd, Pt oder Ni) in einem Lösungsmittel, z.B. Ethylacetat und Ethanol zur Gruppe C-NH₂ reduziert werden.

[0029] Eine C-NH₂ Gruppe X¹, X², X³ oder X⁴ kann man z.B. in THF in Gegenwart von Diisopropylethylamin mit einem Acylchlorid, wie Benzoylchlorid, zur Gruppe C-NH-Acyl acylieren. Anstelle des Acylchlorids kann die entsprechende Säure eingesetzt werden. In diesem Fall wird wie bei der weiter oben beschriebenen Reaktion eines Amins HN (R,Q) mit einer Säure der Formel VI vorgegangen.

[0030] Eine C-Br Gruppe X¹, X², X³ oder X⁴ kann in eine C-Alkyl oder in eine über Alkyl gebundene Gruppe X¹, X², X³ oder X⁴ umgewandelt werden. In einer ersten Stufe wird z.B. ein Bromid IV in Dimethyl-acetamid mit einer endungsätierten Verbindung, wie CH₂ = CH-Alkyl-COOH, Triethylamin, Pd-Acetat und Tri-o-tolylphosphin in die entsprechende Verbindung IV übergeführt, in der X¹, X², X³ oder X⁴ für CCH = CH-Alkyl-COOH steht. Die erhaltene 20 ungesättigte Säure IV wird z.B. in Ethanol und THF mit Salzsäure, und Pd/C zur entsprechenden Säure IV, worin X¹, X², X³ oder X⁴ CCH₂CH₂-Alkyl-COOH ist, hydriert.

[0031] Eine in einer Gruppe R vorliegende Gruppe COO-Alkyl kann in THF mit LiOH zur COOH hydrolysiert werden.

[0032] Zur Umwandlung von CN in eine Gruppe C(N-G¹)NH-G², worin eins von G¹ und G² H und das andere OH ist, wird das Ausgangsnitrit der Formel IV in einem Lösungsmittel, wie DMF, Ethanol oder Methanol, gelöst und zu einer Reaktionslösung aus einer Base, wie Diisopropylethylamin oder Triethylamin, Natriumhydrid, Natriummethanolat oder 25 Natriumhydroxid, und Hydroxylamin oder einem Salz von Hydroxylamin mit einer anorganischen Säure, wie Hydroxylamin-hydrochlorid gegeben, zweckmässig bei einer Temperatur bis 80°C.

[0033] Zur Umwandlung von CN in C(NH)NH₂ kann man das Ausgangsnitrit in einem Lösungsmittel, wie Ethanol oder Methanol, oder einem Lösungsmittelgemisch, wie Chloroform und Methanol oder Chloform und Ethanol, mit einem trockenen Strom von Chlorwasserstoff, zweckmässig bei einer Temperatur unter 10°C, begasen. Die Reaktionslösung 30 wird mit einem Lösungsmittel, wie Diethylether, versetzt und das so ausgefallene Zwischenprodukt abfiltriert. Danach kann man das Zwischenprodukt in Wasser lösen, mit einer Base wie Natriumcarbonat oder Natriumhydroxid, neutralisieren und aus der wässrigen Phase mit einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Chloroform oder Essigester, extrahieren. Das so erhaltene Material wird in einem Lösungsmittel, wie Methanol oder Ethanol, entweder mit gasförmigem Ammoniak oder einem Ammoniaksalz, wie Ammoniumchlorid, behandelt, zweckmässig bei einer Temperatur bis 80°C.

[0034] Alternativ kann das abfiltrierte Zwischenprodukt gleich mit gasförmigem Ammoniak oder einem Ammoniaksalz in 40 Methanol oder Ethanol behandelt werden.

[0035] Zur Umwandlung von CN in C(NH)NH₂ kann man auch nach der Umwandlung von CN in eine Gruppe C(N-G¹)NH-G², worin eins von G¹ und G² H und das andere OH ist, die erhaltenen Amidoxime der Formel I in einem Lösungsmittel, wie Ethanol, Methanol, Dioxan, THF oder Eisessig, oder einem Lösungsmittelgemisch, wie Ethanol und 45 Eisessig, mit Wasserstoff und einem Katalysator, wie Palladium, Platin oder Nickel, hydrieren. Dabei wird eine in einer Verbindung der Formel I enthaltene Nitrogruppe R^a, R^b, R^c oder R^d zur Aminogruppe reduziert. Bei Hydrierung mit Palladium wird eine in einem Amidoxim der Formel I enthaltene Benzyloxygruppe R^a, R^b, R^c oder R^d in die Hydroxygruppe umgewandelt.

[0036] Durch Umsetzen einer Verbindung der Formel I, worin G¹ und G² Wasserstoff sind, in einem Lösungsmittel, 50 wie Dichlormethan, Dioxan oder DMF, oder einem Lösungsmittelgemisch wie Dichlormethan und Wasser oder Essigester und Wasser, in Gegenwart einer organischen Base, wie Pyridin oder Triethylamin, oder einer anorganischen Base, wie Natriumhydroxid, Natriumcarbonat oder Kaliumhydrogencarbonat, mit einem Chlorameisensäureester der Formel CIC(O)O-A oder einem Ameisensäure-2,4-dinitrophenylester der Formel [2,4(NO₂)₂-C₆H₃]OC(O)O-A erhält man die entsprechende Verbindung, worin G¹ oder G² die Gruppe C(O)O-A ist und A für Alkyl steht.

[0037] Durch Umsetzen einer Verbindung I, worin G¹ und G² Wasserstoff sind, mit einem Acylchlorid wie einem Aroylchlorid, erhält man die entsprechende Verbindung I, worin eins von G¹ und G² Wasserstoff und das andere Acyl ist. Analog lässt sich eine Verbindung I, worin G¹ und G² Wasserstoff sind, mit einem p-Nitrophenylcarbonat der Formel p-NO₂C₆H₄OCOO-R⁹ in die entsprechende Verbindung I überführen, in der eins von G¹ und G² für COO-R⁹ steht. Zur 55

Durchführung der Reaktion wird das Acylchlorid oder das p-Nitrophenylcarbonat in THF und DMF zunächst mit N,N-Diisopropylethylamin und dann mit dem unsubstituierten Amidin der Formel I versetzt.

[0037] Eine in einer Gruppe R enthaltene geschützte Aminogruppe kann in die freie Aminogruppe umgewandelt werden. So kann man eine eine Boc-geschützte Aminogruppe enthaltende Verbindung I in Methylenchlorid mit Trifluoressigsäure in das freie Amin I überführen.

[0038] Zudem enthalten manche der nachfolgenden Beispiele detaillierte Angaben betreffend die Herstellung bestimmter Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte.

[0039] Die Verbindungen der Formeln IV, V und VI sind neu und als solche ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die Verbindungen der Formeln II und III sind bekannt bzw. lassen sich in Analogie zu den bekannten Verbindungen herstellen. So erhält man die gegebenenfalls 2-substituierten 4-Aminobenzamidine III aus den entsprechenden 4-Aminobenzonitrile über die 4-Nitrobenzonitrile.

[0040] Die Verbindungen der Formel I, ihre Solvate und Salze hemmen die durch Faktor VIIa und den Gewebsfaktor induzierte Bildung der Gerinnungsfaktoren Xa, IXa und Thrombin. Die besagten Verbindungen beeinflussen dadurch sowohl die durch diese Faktoren induzierte Plättchenaggregation als auch die plasmatische Blutgerinnung. Sie verhindern damit die Entstehung von Thromben und können bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, wie Thrombose, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündung und Arteriosklerose verwendet werden. Ferner haben diese Verbindungen einen Effekt auf Tumorzellen und verhindern Metastasen. Somit können sie auch als Antitumormittel eingesetzt werden.

[0041] Die Hemmung der amidolytischen Aktivität des Faktor VIIa/Gewebsfaktor-Komplexes durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wurde wie nachstehend beschrieben mit Hilfe eines chromogenen Peptidsubstrates nachgewiesen.

[0042] Die Messungen wurden auf Mikrotiterplatten bei Raumtemperatur durchgeführt. Dafür wurden pro Vertiefung der Platte zu 25 µl einer Lösung des Inhibitors in einem Puffer [pH 7.5, 100mM, bestehend aus 0,14M NaCl, 0.1 M N-(2-Hydroxyethyl)piperazin-N'-(2-ethansulfonsäure) (HEPES), 0,5 mg/l fettsäurefreies BSA (Bovine Serum Albumin) und 0,05% NaN₃], 100 µl einer Lösung mit 26 nM Gewebsfaktor, 9 nM löslicher Faktor VIIa und 8 mM Calciumchlorid gegeben. Nach 15 Minuten Inkubationszeit wurde die Reaktion durch Zugabe von 50 µl chromogenem Substrat Chromozym-tPA (3.5 mM, MeSO₂-D-Phe-Gly-Arg-Paranitroanilid) gestartet und die Hydrolyse des Substrates spektrophotometrisch auf einem kinetischen Mikrotiter-Plattenleser während 10 Minuten verfolgt. Nach der graphischen Darstellung der Hemmkurven wurden die Ki-Werte nach der in Biochem. J. 55, 1953, 170-171 beschriebenen Methode bestimmt. Die Resultate sind aus folgender Tabelle ersichtlich (Ki in microm):

Beispiel	1	2a	5a	5b	5c	5d	5g	6	7a
Ki	0.057	0.283	0.281	0.195	0.169	0.116	0.044	0.22	0.19

40

Beispiel	7e	7f	7h	7n	7s	8	10
Ki	0.11	0.26	0.21	0.17	0.171	0.159	0.112

45

[0043] Wie eingangs erwähnt, sind Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel I, ein Solvat oder ein Salz davon ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, weiterhin auch ein Verfahren zur Herstellung derartiger Arzneimittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine oder mehrere solcher Verbindungen, Solvate oder Salze und gewünschterfalls andere therapeutisch wertvolle Stoffe in galenische Darreichungsform bringt. Diese Arzneimittel können oral, z.B. in Form von Dragees, Hart- und Weichgelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, oder rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder als Spray verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

[0044] Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatinekapseln kann der Wirkstoff mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipienten vermischt werden. Als solche Excipienten kann man für Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatinekapseln z.B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talc, Stearinsäure oder deren Salze verwenden. Für Weichgelatinekapseln eignen sich als Excipienten z.B. vegetable Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole; je nach Beschaffenheit des Wirkstoffs sind jedoch bei Weichgelatinekapseln überhaupt keine Excipienten erforderlich. Zur Herstellung der Lösungen und Sirupe eignen sich als Excipienten

5 patienten z.B. Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glucose, für Injektionslösungen eignen sich z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin und vegetabile Oele, und für Suppositorien eignen sich natürliche und gehärtete Oele, Wachse, Fette, Halbfüssige oder flüssige Polyole. Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgierungsmittel, Süßmittel, Färbermittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten.

10 [0045] Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der weiter oben genannten Krankheiten kann die Dosierung des Wirkstoffes innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem Einzelfall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler oder parenteraler, z.B. intravenöser oder subkutaner Verabreichung eine 15 Dosis von etwa 0,1 bis 20 mg/kg, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 4 mg/kg, pro Tag für den Erwachsenen angemessen sein, wobei aber die soeben angegebene obere Grenze auch über-oder unterschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte.

Beispiel 1

15 [0046] 1 mmol 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid (208 mg), 1 mmol Triethylamin (101 mg), 1 mmol Benzylisonitril (117 mg) und 1 mmol 4-Benzylxy-3-methoxy-benzaldehyd (260 mg) werden in einem Lösungsmittelgemisch aus 1.2 ml Isopropanol und 0.8 ml Wasser über 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach versetzt man mit 0.5 ml 25%-iger 20 Salzsäure, röhrt 1 Stunde bei Raumtemperatur, filtriert die ausgefallenen Kristalle ab und wäscht mit 5 ml Wasser. Man erhält 218 mg (41%) (R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 495.5 ([M+H]⁺, 100).

Beispiel 2

25 [0047] Analog Beispiel 1 stellt man folgende Verbindungen her:

2.a) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 3,4-Dimethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 455 ([M+H]⁺, 100).

30 2.b) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und Piperonylbenzaldehyd erhält man (R,S)-2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-N-benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 439 ([M+H]⁺, 100).

35 2.c) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 2-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 405 ([M+H]⁺, 100).

40 2.d) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 4-Hydroxy-3-methoxy-5-nitro-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(4-hydroxy-3-methoxy-5-nitro-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 450 ([M+H]⁺, 100).

45 2.e) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 4-Hydroxy-3,5-dimethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 435 ([M+H]⁺, 100).

50 2.f) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 4-Formylbenzoësäuremethylester erhält man (R,S)-4-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-benzoësäuremethylester-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 417 ([M+H]⁺, 100).

55 2.g) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 2,3,4-Trimethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 449 ([M+H]⁺, 100).

2.h) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 3,4-Dimethyl-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,4-dimethyl-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 387 ([M+H]⁺, 100).

60 2.i) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 4-Methoxy-3-methyl-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 403 ([M+H]⁺, 100).

65 2.j) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 4,5-Dimethoxy-2-nitro-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(4,5-dimethoxy-2-nitro-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 464 ([M+H]⁺, 100).

70 2.k) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 2,3-Dimethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farb-

lose Kristalle. ISP-MS: 419 ($[M+H]^+$, 100).

2.l) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 2,4,5-Trimethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 449 ($[M+H]^+$, 100).

5 2.m) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 3-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-acetamid hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 405 ($[M+H]^+$, 100).

10 2.n) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 2,4-Dimethoxy-benzaldehyd erhält man N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2,4-dimethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 419 ($[M+H]^+$, 100).

15 2.o) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Cyclopropylmethylisonitril und 2-Fluoro-4,5-dimethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2-fluoro-4,5-dimethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 437 ($[M+H]^+$, 100).

20 2.p) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, 3,4-Dimethoxybenzylisonitril und 3,4,5-Trimethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-2-(4-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-cyclopropylmethyl-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 413 ($[M+H]^+$, 100).

25 2.q) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd erhält man (R,S)-2-(4-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 509 ($[M+H]^+$, 100).

2.r) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 2-(Formyl-2-methoxy-phenoxy)-benzoësäuremethylester erhält man (R,S)-2-[4-[Benzyl-carbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-2-methoxyphenoxy]-benzoësäuremethylester-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 539.4 ($[M+H]^+$, 100).

2.s) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, 2-Phenylethylisonitril und 4-Dimethylamino-3-nitro-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-(2-Phenyl-ethyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(4-dimethylamino-3-nitrophenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 461.7 ($[M+H]^+$, 100).

30 2.t) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 3,5-Dimethoxy-4-methyl-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,5-dimethoxy-4-methyl-phenyl)-acetamidhydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 433 ($[M+H]^+$, 100).

2.u) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 3-Phenoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(3-phenoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 451.6 ($[M+H]^+$, 100).

35 2.v) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 3,5-bis-Benzylxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(3,5-bis-benzylxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 571 ($[M+H]^+$, 100).

2.w) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 3-Benzylxy-4-hydroxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(3-benzylxy-4-hydroxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 481 ($[M+H]^+$, 100).

40 2.x) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 4-Bromo-3,5-dimethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-bromo-3,5-dimethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 498 ($[M+H]^+$, 100).

2.y) Aus 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid, Triethylamin, Benzylisonitril und 3,5-Dimethoxy-4-nitro-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,5-dimethoxy-4-nitro-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 464 ($[M+H]^+$, 100).

45 Beispiel 3

[0048] 10 mmol 4-Aminobenzamidin Dihydrochlorid (2.8 g), 10 mmol Triethylamin (1.01 g), 0.5 ml Wasser, 10 mmol 4-Benzylxy-3-methoxy-benzaldehyd (2.6 g) und 10 mmol Benzylisonitril (1.2 ml) werden in 40 ml Methanol vorgelegt, danach tropft man unter Eisbadkühlung während 2 Stunden 3.8 ml Bortrifluorid Etherat (30 mmol) dazu. Nach 1 weiteren Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt über eine RP-18 Säule mit Wasser/Methanol als Eluent chromatographiert. Alternativ versetzt man das Rohprodukt unter Eiskühlung mit 5 ml 25%-iger Salzsäure, gibt 10 ml Dichlormethan und 10 ml Wasser dazu und saugt nach 5 Stunden die ausgefallenen Kristalle ab. Man erhält 1.6 g (30%) (R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 495.5 ($[M+H]^+$, 100). Durch Chromatographie des Rohproduktes über eine RP-18 Säule mit einem Methanol/Wasser Eluenten mit 0.1% Trifluoressigsäure erhält man 0.8 g (15%) (R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid Trifluoroacetat als farblose Kristalle. ISP-MS: 495.2 ($[M+H]^+$, 100).

Beispiel 4

[0049] 10 mmol 4-Aminobenzonitril (1.2 g), 0.5 ml Wasser und 10 mmol 4-Benzyl-3-methoxy-benzaldehyd (2.6 g) werden in 40 ml Methanol vorgelegt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, danach gibt man 10 mmol Benzylisonitril (1.2 ml) dazu und tropft unter Eisbadkühlung und Rühren während 2 Stunden 3.8 ml Bortrifluoridetherat (30 mmol) dazu. Nach 1 weiteren Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit Hexan/Essigester 1/1 als Eluent filtriert. Die Hauptfraktion wird eingedampft und das so erhaltene rohe (R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenyl-amino)-acetamid wird in einem Lösungsmittelgemisch aus 20 ml Chloroform und 4 ml Methanol gelöst und unter Rühren bei einer Temperatur unter 5°C 20 Minuten mit trockenem Chlorwasserstoff begast. Danach lässt man das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei 5°C stehen, gibt dann 20 ml Diethylether dazu und saugt die ausgefallenen Kristalle ab, wäscht mit Diethylether nach und nimmt den Rückstand in mit Ammoniak gesättigtem Methanol auf. Die ammoniakalische Lösung wird über 2 Stunden am Rückfluss gekocht, danach wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum entfernt. Zu dem Rückstand gibt man 5 ml einer 1 N Salzsäurelösung und entfernt das Lösungsmittel erneut am Wasserstrahlvakuum. Das so erhaltene Rohprodukt wird über eine RP-18 Säule mit Wasser/Methanol als Eluent chromatographiert. Man erhält 228 mg (43%) (R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 495.5 ($[M+H]^+$, 100).

Beispiel 5

20

[0050] Analog Beispiel 4 stellt man folgende Verbindungen her:

5.a) Aus 4-Aminobenzonitril, Benzylisonitril und 3,4,5-Trimethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 449.2 ($[M+H]^+$, 100).

5.b) Aus 4-Aminobenzonitril, Benzylisonitril und 3,5-Dimethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 419 ($[M+H]^+$, 100).

5.c) Aus 4-Aminobenzonitril, Benzhydrylisonitril und 3,4-Dimethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzhydryl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 495 ($[M+H]^+$, 100).

5.d) Aus 4-Aminobenzonitril, Benzylisonitril und 3,4-Diethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,4-diethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 447.2 ($[M+H]^+$, 100).

5.e) Aus 4-Aminobenzonitril, Benzhydrylisonitril und 4-Benzyl-3-methoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzhydryl-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 571.4 ($[M+H]^+$, 100).

5.f) Aus 4-Aminobenzonitril, Benzhydrylisonitril und 4-Benzyl-3-ethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzhydryl-2-(4-benzyl-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 585.4 ($[M+H]^+$, 100).

5.g) Aus 4-Aminobenzonitril, Benzylisonitril und 4-Benzyl-3-ethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzyl-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 509.4 ($[M+H]^+$, 100).

5.h) Aus 4-Aminobenzonitril, 4-Methoxy-benzylisonitril und 4-Benzyl-3-methoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 525.2 ($[M+H]^+$, 100).

5.i) Aus 4-Aminobenzonitril, Naphthyl-1-yl-methylisonitril und 4-Benzyl-3-methoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-naphthalen-1-yl-methyl-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 545.3 ($[M+H]^+$, 100).

5.j) Aus 4-Aminobenzonitril, Benzylisonitril und 3-Butoxy-5-methoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(3-butoxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 461.3 ($[M+H]^+$, 100).

5.k) Aus 4-Aminobenzonitril, Benzylisonitril und 3-Benzyl-5-ethoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(3-benzyl-5-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 509.4 ($[M+H]^+$, 100).

5.l) Aus 4-Aminobenzonitril, Benzylisonitril und 3-Benzyl-5-methoxy-benzaldehyd erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(3-benzyl-5-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid als farblose Kristalle. ISP-MS: 495.3 ($[M+H]^+$, 100).

Beispiel 6

[0051] Aus 130 mg (5.6 mmol) Natrium und 10 ml MeOH wurde unter Argonatmosphäre eine NaOMe-Lösung frisch hergestellt und mit 474 mg (6.8 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt. Die Suspension wurde während 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 286 mg (0.6 mmol) (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-acetamid (Beispiel 18) wurde das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die Organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

[0052] Der Rückstand wurde in 10 ml Ethanol, 1 ml THF und 1 ml HOAc aufgenommen und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 5 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/Aceton/H₂O/HOAc 6:2:1:1). Man erhielt 191 mg (53%) (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-acetamid Acetat als farblose Kristalle. ISP-MS: 525.2 ([M+H]⁺).

Beispiel 7

[0053] In Analogie zu Beispiel 6 erhält man:

20 7.a) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(pyridin-4-yl-methoxy)-phenyl]-acetamid (Beispiel 19.a) das N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(pyridin-4-ylmethoxy)-phenyl]-acetamid Acetat in 18% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 496.2 ([M+H]).

25 7.b) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamid (Beispiel 19.b) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamid Acetat in 15% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 518.3 ([M+H]).

30 7.c) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamid (Beispiel 19.c) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamid Acetat in 22% Ausbeute. Gelb-grüner Festkörper. ISP-MS: 534.3 ([M+H]).

35 7.d) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(3-phenoxy-benzyloxy)-phenyl]-acetamid (Beispiel 19.d) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(3-phenoxy-benzyloxy)-phenyl]-acetamid Acetat in 28% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 587.4 ([M+H]).

40 7.e) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[4-(1H-indol-5-yl-methoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid (Beispiel 19.e) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[4-(1H-indol-5-ylmethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid Acetat in 23% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 534.3 ([M+H]).

45 7.f) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(quinolin-7-yl-methoxy)-phenyl]-acetamid (Beispiel 19.f) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-ylmethoxy)-phenyl]-acetamid Acetat in 13% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 550.2 ([M+H]).

50 7.g) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(chinolin-7-ylmethoxy)-phenyl]-acetamid (Beispiel 19.f) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenyl-amino)-2-[3-methoxy-4-(chinolin-7-ylmethoxy)-phenyl]-acetamid Acetat in 16% Ausbeute. Leicht rosa Festkörper. ISP-MS: 546.3 ([M+H]).

55 7.h) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(3-methoxy-4-phenethoxy-phenyl)-acetamid (Beispiel 19.g) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3-methoxy-4-phenethyl-oxy-phenyl)-acetamid Acetat in 21% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 509.4 ([M+H]).

7.i) aus (R,S)-N-Benzyl-2-[4-(biphenyl-4-ylmethoxy)-3-methoxy-phenyl]-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid (Beispiel 19.h) das (R,S)-N-Benzyl-2-[4-(biphenyl-4-ylmethoxy)-3-methoxy-phenyl]-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid Acetat in 58% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 571.3 ([M+H]).

7.j) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[4-(2,6-dichloro-benzyloxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid (Beispiel 19.i) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[4-(2,6-dichloro-benzyloxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid Acetat in 58% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 563.3 ([M+H]).

7.k) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[4-(3,5-dichloro-benzyloxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid (Beispiel 19.j) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[4-(3,5-dichloro-benzyloxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid Acetat in 47% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 563.3 ([M+H]).

7.l) aus (R,S)-N-Benzyl-2-[4-(3-bromo-benzyloxy)-3-methoxy-phenyl]-2-(4-cyano-phenyl-amino)-acetamid (Beispiel 19.k) das (R,S)-N-Benzyl-2-[4-(3-bromo-benzyloxy)-3-methoxy-phenyl]-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid Acetat in 35% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 573 ([M+H]).

7.m) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(pyridin-2-ylmethoxy)-phenyl]-acetamid (Beispiel 19.l) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(pyridin-2-ylmethoxy)-phenyl]-acetamid Acetat in 34% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 496.3 ([M+H]).

7.n) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[4-(isochinolin-6-ylmethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid (Beispiel 19 m) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[4-(isochinolin-6-ylmethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid Acetat in 11% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 546.3 ([M+H]).

7.o) aus (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-acetamid (Beispiel 24.a) das (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenyl-amino)-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-acetamid Acetat in 5% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 555.3 ([M+H]).

7.p) aus (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-phenethyl-acetamid (Beispiel 23) das (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-phenethyl-acetamid Acetat in 30% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 555.3 ([M+H]).

7.q) aus (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-(4-nitro-benzyl)-acetamid (Beispiel 24.b) das (R,S)-N-(4-Amino-benzyl)-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid Acetat in 52% Ausbeute. Hellgelber Festkörper. ISP-MS: 510.4 ([M+H]).

7.r) aus (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-(4-cyano-phenyl)-2-(4-cyano-phenyl-amino)-acetamid (Beispiel 24 d) das (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-(4-carbamimidoyl-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenyl-amino)-acetamid Acetat in 30% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 523.3 ([M+H]).

7.s) aus (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-phenyl-acetamid (Beispiel 24 c) das (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenyl-amino)-N-phenyl-acetamid Acetat in 12% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 481.4 ([M+H]).

7.t) aus (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-acetamid (Beispiel 24 e) das (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-acetamid Acetat in 9% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 482.4 ([M+H]).

7.u) aus (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-acetamid (Beispiel 24 f) das (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-acetamid Acetat in 68% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 553.3 ([M+Na]), 548.3 ([M+NH4]), 531.3 ([M+H]).

Beispiel 8

[0054] 440 mg N-Benzyl-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid (0.66 mmol) (Beispiel 14) wurden in 10 ml MeOH gelöst, mit einem Tropfen AcOH versetzt und mit 200 mg 5% Pt/C versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/Aceton/H₂O/HOAc). Man erhielt 263 mg 2-(2-Phenylsulfonyl-amino-4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid Acetat als farblosen Festkörper. ISP-MS: 650 (M+H).

35

Beispiel 9

[0055] Analog zu Beispiel 8 erhielt man aus N-Benzyl-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid (Beispiel 15) nach Reinigung mit HPLC über eine RP-18 Säule mit einem CH₃CN/Wasser Eluenten mit 0,1% Trifluoressigsäure das N-Benzyl-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid Trifluoroacetat als farblosen Festkörper. ISP-MS: 588 (M+H).

45

Beispiel 10

[0056] 350 mg N-Benzyl-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid (0.53 mmol) (Beispiel 14) wurden in 3 ml AcOH gelöst, mit 100 ml Ac₂O versetzt und in Gegenwart von 150 mg 5% Pd/C über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/Aceton/H₂O/HOAc). Man erhielt 188 mg (64%) 2-(2-Phenylsulfonyl-amino-4-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid Acetat als farblosen Festkörper. ISP-MS: 560 (M+H).

Beispiel 11

[0057] In Analogie zu Beispiel 10 erhielt man aus N-Benzyl-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid (Beispiel 15) nach Reinigung durch HPLC über eine RP-18 Säule mit einem CH₃CN/Wasser-Eluenten mit 0,1% Trifluoressigsäure das N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(4-hydroxy-2-methan-sulfonyl-amino-5-methoxy-phenyl)-acetamid Trifluoroacetat als farblosen Festkörper.

ISP-MS: 498 (M+H).

Beispiel 12

5 [0058] Aus 115 mg (5 mmol) Natrium und 15 ml MeOH wurde unter Argonatmosphäre eine NaOMe-Lösung frisch hergestellt und mit 420 mg (6 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt. Die Suspension wurde während 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 261 mg (0.5 mmol) (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyanophenylamino)-2-[3-methoxy-4-(4-nitro-benzyloxy)-phenyl]-acetamid (Beispiel 19 n) wurde das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc). Man erhielt 166 mg (60%) (R,S)-N-Benzyl-2-[4-(N-hydroxy-carbamimidoyl)-phenylamino]-2-[3-methoxy-4-(4-nitrobenzyloxy)-phenyl]-acetamid als farblosen, festen Schaum. ISP-MS: 556.3 ([M+H]⁺).

15 Beispiel 13

[0059] In Analogie zu Beispiel 12 erhielt man

20 13.a) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(pyridin-4-yl-methoxy)-phenyl]-acetamid (Beispiel 19.a) das (R,S)-N-Benzyl-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenyl-amino]-2-[3-methoxy-4-(pyridin-4-ylmethoxy)-phenyl]-acetamid in 35% Ausbeute. Farbloser, fester Schaum. ISP-MS: 512.4 ([M+H]⁺).

13.b) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamid (Beispiel 19.b) das (R,S)-N-Benzyl-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-2-[3-methoxy-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamid in 28% Ausbeute. Farbloser, fester Schaum. ISP-MS: 534.4 ([M+H]⁺).

25 13.c) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(3-phenoxy-benzyloxy)-phenyl]-acetamid (Beispiel 19.d) das (R,S)-N-Benzyl-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenyl-amino]-2-[3-methoxy-4-(4-phenoxy-benzyloxy)-phenyl]-acetamid in 40% Ausbeute. Leicht grauer, fester Schaum. ISP-MS: 603.2 ([M+H]⁺).

13.d) aus (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-(4-nitrobenzyl)-acetamid (Beispiel 24.b) das (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-(4-nitrobenzyl)-acetamid in 98% Ausbeute. Gelbes Oel. ISP-MS: 545.2 ([M+Na]⁺), 540.3 ([M+NH₄]⁺), 523.3 ([M+H]⁺).

30 13.e) aus (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-acetamid (Beispiel 24.e) das (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-acetamid in 85% Ausbeute. Gräulich-grüner, fester Schaum. ISP-MS: 515.3 ([M+H]⁺).

35 13.f) aus (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-acetamid (Beispiel 24.f) das (R,S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-acetamid in 85% Ausbeute. Gräulich-grüner, fester Schaum. ISP-MS: 564.4 ([M+H]⁺).

13.g) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetamid (Beispiel 17.a) das (R,S)-N-Benzyl-2-[4-(N-hydroxy-carbamimidoyl)-phenylamino]-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetamid als farblosen Feststoff. ISP-MS: 465.6 ([M+H]⁺, 100).

40 13.h) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid (Beispiel 17.b), das (R,S)-N-Benzyl-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid als farbloser Feststoff. ISP-MS: 435.5 ([M+H]⁺, 100).

13.i) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid (Beispiel 17.c) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid als farbloser Feststoff. ISP-MS: 511.6 ([M+H]⁺, 100).

45 13.j) aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzyl-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid (Beispiel 17.d) erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzyl-3-ethoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxy-carbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid als farbloser Feststoff. ISP-MS: 525.5 ([M+H]⁺, 100).

50 Beispiel 14

[0060] 995 mg 2-(2-Phenylsulfonylamino-4-benzyl-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-cyanophenylamino)-acetamid (1.57 mmol) (Beispiel 28), 547 mg Hydroxylamin-hydrochlorid (7.87 mmol) und 2.2 ml Triaethylamin (15.7 mmol) wurden in 5 ml EtOH vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wurde während 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 885 mg (85%) 2-(2-Phenylsulfonylamino-4-benzyl-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid als gelben ölichen Festkörper. ISP-MS: 666 (M+H).

Beispiel 15

5 [0061] In Analogie zu Beispiel 14 erhielt man aus N-Benzyl-2-(4-benzyloxy-2-methansulfonylamino-5-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid (Beispiel 29) das N-Benzyl-2-(4-benzyloxy-2-methansulfonylamino-5-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid als gelbes Öl in 95% Ausbeute. ISP-MS: 604 (M+H).

Beispiel 16

10 [0062] 10 g 4-Benzyloxy-5-methoxy-2-nitro-benzaldehyd (34.8 mmol) und 4.11 g 4-Aminobenzonitril (34.8 mmol) wurden in 140 ml Methanol gelöst und während einer Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 4.25 ml Benzylisonitril (34.8 mol) versetzt. Anschliessend wurden 12.9 ml Bortrifluoridetherat (104.4 mmol) unter Eisbadkühlung innert einer halben Stunde dazugetropft. Nach 30 Min. wurde das Eisbad entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde während 2 Tagen bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel mit Aceton/Toluol (3/97) gereinigt. Man erhielt 8.9 g (48%) N-Benzyl-2-(4-benzyloxy-5-methoxy-2-nitro-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid als orangen ölichen Festkörper. ISP-MS: 523 (M+H).

Beispiel 17

[0063] Analog zu Beispiel 16 erhielt man:

25 17.a) Aus 4-Aminobenzonitril, 3,4,5-Trimethoxy-benzaldehyd und Benzylisonitril erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetamid als farblose Kristalle. NMR-¹H (DMSO-D₆): 8.80 (t;NH;1H), 5.02 (d;CH;1H), 4.28 (d;CH₂;2H), 3.75 (s;CH₃;6H), 2.61 (s;CH₃;3H).

17.b) aus 4-Aminobenzonitril, 3,5-Dimethoxy-benzaldehyd und Benzylisonitril erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid als farblose Kristalle. NMR-¹H (DMSO-D₆): 8.82 (t;NH;1H), 5.15 (d;CH;1H), 4.28 (d;CH₂;2H), 3.72 (s;CH₃;6H).

30 17.c) Aus 4-Aminobenzonitril, 4-Benzyloxy-3-methoxy-benzaldehyd und Benzylisonitril erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid als farblose Kristalle. NMR-¹H (DMSO-D₆): 8.80 (t;NH;1H), 5.07 (d;CH;2H), 4.99 (d;CH;2H), 4.28 (s;CH₂;2H), 3.73 (s;CH₃;3H).

35 17.d) Aus 4-Aminobenzonitril, 4-Benzyloxy-3-ethoxy-benzaldehyd und Benzylisonitril erhält man (R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid als farblose Kristalle. NMR-¹H (DMSO-D₆): 8.75 (t;NH;1H), 5.10 (s;CH₂;2H), 4.95 (d;CH;1H), 4.28 (d;CH₂;2H), 4.05 (q;CH₂;2H), 1.32 (t;CH₃;3H).

Beispiel 18

40 [0064] Eine Lösung von 290 mg (0.75 mmol) (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-acetamid (Beispiel 20), 110 ml (0.9 mmol) 3-Methoxybenzylalkohol und 236 mg (0.9 mmol) Triphenylphosphin in 15 ml THF wurde unter Argonatmosphäre mit 140 ml (0.9 mmol) Diethylazodicarboxylat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/EtOAc 9:1). Man erhielt 326 mg (86%) (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(3-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-acetamid als Farblosen Festkörper. ISP-MS: 530.2 ([M+Na]), 525.2 ([M+NH₄]), 508.4 ([M+H]), 390.2.

[0065] In Analogie zu Beispiel 18 erhielt man aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyanophenylamino)-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-acetamid

50 19.a) und 4-Hydroxymethylpyridin das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(pyridin-4-ylmethoxy)-phenyl]-acetamid in 72% Ausbeute ISP-MS: 479.3 [M+H].

19.b) und N-(2-Hydroxyethyl)-morpholin das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamid in 66% Ausbeute. Farbloses Harz. ISP-MS: 501.3 [M+H].

55 19.c) und N-(2-Hydroxyethyl)-thiomorpholin (L.A. Burrows, E.E. Reid, Journal of American Chemical Society (1934) 56, 1720) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(2-thiomorpholin-4-ylethoxy)-phenyl]-acetamid in 84% Ausbeute. Farbloser, fester Schaum. ISP-MS 517.3 [M+H].

19.d) und 3-Phenoxybenzylalkohol das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(3-phenoxy-benzyloxy)-phenyl]-acetamid in 44% Ausbeute. Farbloser, fester Schaum. ISN-MS: 628.3 ([M+AcOH-H]), 568.3 [M-H].

19.e) und 5-Hydroxymethylindol (M. Somei, Y. Saida, N. Komura, Chem. Pharm. Bull. (1986) 34, 4116) das (R,S)-

N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[4-(1H-indol-5-ylmethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid in 67% Ausbeute. Hellgelber, fester Schaum. ISP-MS: 539.3 ([M+Na]), 534.3 ([M+NH₄]), 517.2 ([M+H]), 399.3.

5 19.f) und 7-Hydroxymethylchinolin (C.E. Kaslow, W.R. Clark, Journal of Organic Chemistry (1953) 18, 55) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(chinolin-7-ylmethoxy)-phenyl]-acetamid in 100% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 529.2 [M+H].

10 19.g) und 2-Phenylethylalkohol das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(3-methoxy-4-phenethoxy-phenyl)-acetamid in 90% Ausbeute. Hellgrunes Harz. ISP-MS: 492.2 [M+H].

15 19.h) und 4-Hydroxymethylbiphenyl das (R,S)-N-Benzyl-2-[4-(biphenyl-4-ylmethoxy)-3-methoxy-phenyl]-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid in 25% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISN-MS: 612.3 ([M+AcOH-H]), 552.2 [M-H].

19.i) und 2,6-Dichlorbenzylalkohol das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[4-(2,6-dichloro-benzylxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid in 70% Ausbeute. Farblose Kristalle. ISN-MS: 604.1 ([M+AcOH-H]), 544.1 [M-H].

19.j) und 3,5-Dichlorbenzylalkohol das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[4-(3,5-dichloro-benzylxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid in 74% Ausbeute. Farblose Kristalle. ISN-MS: 604.1 ([M+AcOH-H]), 544.1 [M-H].

19.k) und 3-Brombenzylalkohol das (R,S)-N-Benzyl-2-[4-(3-bromo-benzylxy)-3-methoxy-phenyl]-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid in 51% Ausbeute. Farblose Kristalle. ISN-MS: 614.2 ([M+AcOH-H]), 556.0 [M-H].

19.l) und 2-Hydroxymethylpyridin das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(pyridin-2-ylmethoxy)-phenyl]-acetamid in 89% Ausbeute. Farbloses Harz. ISP-MS: 479.3 [M+H].

19.m) und 6-Hydroxymethylisochinolin (EP 385 662) das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[4-(isochinolin-6-ylmethoxy)-3-methoxy-phenyl]-acetamid in 100% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 529.3 [M+H].

20 19.n) und 4-Nitrobenzylalkohol das (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-[3-methoxy-4-(4-nitro-benzylxy)-phenyl]-acetamid in 71% Ausbeute. Leicht gelber, fester Schaum ISN-MS: 581.2 ([M+AcOH-H]), 521.2 [M+H].

Beispiel 20

25 [0066] Zu einer Lösung von 8.5 g (20 mmol) (R,S)-2-(4-Allyloxy-3-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid (Beispiel 21) in 250 ml THF wurden 460 mg (0.4 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium gegeben. Die Lösung wurde während 10 min bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 1.13 g (30 mmol) NaBH₄ versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂/EtOAc 9:1 aufgenommen und während 30 min in Gegenwart von Aktivkohle gerührt. Die Suspension wurde über Dicalit filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus EtOAc/Hexan umkristallisiert. Man erhielt 6.81 g (88%) (R,S)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-acetamid als farblose Kristalle. ISN-MS: 386.1 ([M-H]), 268.3.

Beispiel 21

35 [0067] Eine Lösung von 17.8 g (35 mmol) (R,S)-2-(4-Allyloxy-3-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamidosäuremethylester (Beispiel 22) in 35 ml DMSO wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum abgedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/EtOAc 19:1). Man erhielt 10.6 g (71%) (R,S)-2-(4-Allyloxy-3-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid als farblosen Festkörper. ISN-MS: 486.1 ([M+AcOH-H]), 426.1 [M-H].

Beispiel 22

45 [0068] Eine Lösung von 17.72 g (150 mmol) 4-Aminobenzonitril und 28.8 g 4-Allyloxy-3-methoxybenzaldehyd (W.A. Ayer, P.A. Craw, Can. J. Chem. (1991) 69, 1909) wurde unter Argonatmosphäre während 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 18.3 ml (150 mmol) Benzylisonitril zugegeben. Anschliessend wurden bei 0°C 56 ml (450 mmol) Bortrifluorid-ethyletherat langsam zugetropft. Nach kurzer Zeit bildeten sich Kristalle, welche unter Argonatmosphäre abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet wurden. Man erhielt 74.1 g (87%) (R,S)-2-(4-Allyloxy-3-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamidosäuremethylester als leicht gelben Festkörper. ISP-MS: 442.3 [M+H].

Beispiel 23

55 [0069] Zu einer Lösung aus 194 mg (0.5 mmol) (R,S)-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-(4-cyanophenylamino)-essigsäure (Beispiel 25), 75 ml (0.6 mmol) Phenethylamin, 115 mg (0.75 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 128 ml (0.75 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 2.5 ml THF wurden unter Argonatmosphäre 144 mg (0.75 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 5 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mit gesättigter KHCO₃-

Lösung, mit 2%iger Zitronensäurelösung, mit H_2O und dann mit gesättigter $NaCl$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/EtOAc 2:1). Man erhielt 210 mg (86%) (R,S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-phenethyl-acetamid als farblosen, festen Schaum. ISP-MS: 492.3 ([M+Na]), 509.4 ([M+NH4]), 523.3 ([M+H]).

Beispiel 24

[0070] In Analogie zu Beispiel 23 erhielt man aus (R,S)-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-(4-cyano-phenylamino)-essigsäure

24 a) und Veratrylamin das (R,S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-acetamid in 80% Ausbeute. Leicht gelber, fester Schaum. ISP-MS: 560.4 ([M+Na]), 555.3 ([M+NH4]), 538.4 ([M+H]).
 15 24 b) und 4-Nitrobenzylamin-hydrochlorid das (R,S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-(4-nitro-benzyl)-acetamid in 43% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 545.2 ([M+Na]), 540.3 ([M+NH4]), 523.2 ([M+H]).
 20 24 c) und Anilin das (R,S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-phenyl-acetamid in 52% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 486.2 ([M+Na]), 464.2 ([M+H]).
 24 d) und 4-Aminobenzonitril das (R,S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-N-(4-cyano-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid in 10% Ausbeute. Farbloser Festkörper, ISN-MS: 547.2 ([M+AcOH-H]), 487.2 [M-H].
 25 24 e) und Histamin-dihydrochlorid das (R,S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-acetamid in 74% Ausbeute. Farbloser, fester Schaum. ISP-MS: 482.4 [M+H].
 24 f) und Tryptamin das (R,S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-acetamid in 92% Ausbeute. Oranger, fester Schaum. ISP-MS: 553.3 ([M+Na]), 548.3 [M+NH4], 531.3 [M+H].

Beispiel 25

[0071] Eine Lösung von 1.17 g (2.9 mol) (R,S)-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-(4-cyano-phenylamino)-essigsäuremethylester in 6 ml THF wurden auf 0°C gekühlt und mit 14.5 ml (14.5 mmol) 1N $LiOH$ -Lösung versetzt. Man liess 30 min bei 0°C und 2 h bei Raumtemperatur rühren. Das THF wurde im Vakuum abdestilliert. Die Verbleibende Lösung wurde mit 1N HCl auf pH 3 gebracht. Dabei bildete sich ein farbloser Niederschlag, welcher abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde. Der Festkörper wurde in $EtOH/H_2O$ umkristallisiert. Man erhielt 788 mg (70%) (R,S)-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-(4-cyano-phenylamino)-essigsäure als farblosen Festkörper. ISN-MS: 387.1 [M-H].

Beispiel 26

[0072] Eine Lösung von 970 mg (4 mmol) 4-Benzylxy-3-methoxybenzaldehyd und 473 mg (4 mmol) 4-Aminobenzonitril in 16 ml $MeOH$ wurden unter Argonatmosphäre während 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei bildete sich ein leicht gelber Niederschlag. Die Suspension wurde mit 488 ml (4 mmol) Benzylisonitril versetzt und auf 0°C gekühlt. Dann wurden 1.52 ml (12 mmol) Bortrifluorid-ethyletherat langsam zugetropft. Nach 2 h liess man auf Raumtemperatur aufwärmen und dampfte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in $MeOH$ aufgenommen. Die Lösung wurde langsam mit Wasser versetzt, bis Kristallisation einsetzte. Man liess über Nacht bei 4°C stehen. Der Feststoff wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde aus Cyclohexan/EtOAc umkristallisiert. Man erhielt 1.17 g (73%) (R,S)-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-(4-cyano-phenylamino)-essigsäuremethylester als farblosen Festkörper. ISP-MS: 425 ([M+Na]), 420.2 ([M+NH4]).

Beispiel 27

50 [0073] 2.0 g N-Benzyl-2-(4-benzylxy-5-methoxy-2-nitro-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid (3.8 mmol) (Beispiel 16) wurden in 50 ml EtOAc und 50 ml $EtOH$ gelöst, mit 1.2 g 5% Pt/C versetzt und während 3 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Man erhielt 1.42 g (76%) 2-(2-Amino-4-benzylxy-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-cyanophenylamino)-acetamid als gelben ölichen Festkörper. ISP-MS: 493 (M+H).

Beispiel 28

[0074] 1.7 g 2-(2-Amino-4-benzylxy-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-cyanophenylamino)-acetamid (3.4 mmol) (Beispiel 27) wurden in 60 ml CH_2Cl_2 und 20 ml DMF gelöst und mit 0.7 ml Hünigsbase versetzt. Anschliessend wurden

bei 0°C 0.7 ml Phenylsulfonylchlorid (3.8 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde während 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend mit 100 ml CH_2Cl_2 verdünnt und mit 5% NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel mit Aceton/Toluol (10/90) gereinigt. Man erhielt 995 mg (46%) 2-(2-Phenylsulfonylamino-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid als orangen ölichen Festkörper. ISN-MS: 631 (M-H).

Beispiel 29

10 [0075] In Analogie zu Beispiel 28 erhielt man aus 2-(2-Amino-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid (Beispiel 27) und Methansulfonylchlorid das N-Benzyl-2-(4-benzyloxy-2-methansulfonylamino-5-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid als orangen Festkörper in 36% Ausbeute. ISN-MS: 569 (M-H).

Beispiel 30

15 [0076] 0.2 mmol (R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid Trifluoroacetat (Beispiel 3) (120 mg) werden in 1.3 ml Tetrahydrofuran unter Argon bei 0°C mit 0.335 mmol O-Methyl-O'-(4-nitrophenyl)-kohlensäureester (66 mg) versetzt. Danach lässt man das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur aufwärmen, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und extrahiert den Rückstand mit Essigester und Wasser. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels schlemmt man in Diethylether auf und filtriert ab. Man erhält 88 mg (82%) [Amino-(4-[[benzylcarbamoyl-(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-methyl]-amino]-phenyl)-methylen]-carbaminsäure Methylester als farblosen Feststoff. ISP-MS: 553.3 ([M+H]⁺, 100).

Beispiel 31

25 [0077] Analog Beispiel 30 stellt man folgende Verbindungen her:

30 31 a) Aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid (Beispiel 2) erhält man [Amino-(4-[[benzylcarbamoyl-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amino]-phenyl)-methylen]-carbaminsäure Methylester als farbloser Feststoff. ISP-MS: 477.5 ([M+H]⁺, 100).
31 b) Aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid (Beispiel 5b) erhält man [Amino-(4-[[benzylcarbamoyl-(3,5-dimethoxy-phenyl)-methyl]-amino]-phenyl)-methylen]-carbaminsäure Methylester als farbloser Feststoff. ISP-MS: 477.5 ([M+H]⁺, 100).
35 31 c) Aus (R,S)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-acetamid-hydrochlorid (Beispiel 5 a) erhält man [Amino-(4-[[benzylcarbamoyl-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-methyl]-amino]-phenyl)-methylen]-carbaminsäure Methylester als farbloser Feststoff. ISP-MS: 507.6 ([M+H]⁺, 100).

40 [0078] Eine Verbindung der Formel I, ein Hydrat, ein Solvat oder ein Salz davon kann als Wirkstoff zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, wie die folgenden, verwendet werden.

Beispiel 32

45 [0079] Eine entgaste Lösung von 369 mg des nach Beispiel 36.3 hergestellten Materials in 5 ml EtOH, 5 ml THF, 2 ml H_2O und 1 ml HOAc wurde mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt und während 5 Std hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/Aceton/ H_2O /HOAc 6:2:1:1). Man erhielt so die beiden Epimeren:

50 1. (S)-2-[(R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-propionsäure-acetat (1:1) und
2. (S)-2-[(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-propionsäure-acetat (1:1), beide als farblose Lyophilisate, ISP-MS: 477.3 [M+H].

Beispiel 33

55

[0080] Analog Bsp. 32 erhielt man

33.a

aus dem Epimerengemisch aus Bsp. 37.a.1:

5 1. das (S)-2-[(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-3-phenyl-propionsäure-acetat (1:1) und aus dem Epimerengemisch aus Bsp. 37.a.
 2. das (S)-2-[(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-3-phenyl-propionsäure-acetat (1:1), ISP-MS: 553.3 [M+H].

33.b

aus dem Produkt von Bsp. 37.b nach chromatografischer Trennung die beiden Epimeren:

10 1. (S)-2-[(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionsäure-acetat (1:2) und
 2. (S)-2-[(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionsäure-acetat (1:1), ISP-MS: 569.3 [M+H].

15 33.c

aus dem Produkt von Bsp. 37.c eine Mischung von (S)-1-[(R)- und -[(S)-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl]-pyrrolidin-2-carbonsäure-acetat, ISP-MS: 503.3 [M+H].

33.d

aus dem Produkt von Bsp. 37.d das (RS)-2-[2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-2-methyl-propionsäure-acetat (1:0.5), ISP-MS: 491.5 [M+H], 513.5 [M+Na].

33.e

aus dem Produkt von Bsp. 37.e nach chromatografischer Trennung die beiden Epimeren:

25 1. (S)-{[(R)-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl]-methyl-amino}-phenyl-essigsäure-acetat (1:2) und
 2. (S)-{[(S)-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl]-methyl-amino}-phenyl-essigsäure-acetat (1:1), ISP-MS: 553.3 [M+H], 575.1 [M+Na].

30 33.f

aus dem Produkt von Bsp. 37.f das Gemisch von (RS)- und (SR)-1-[(RS)-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl]-pyrrolidin-3-carbonsäure, ISP-MS: 503.3 [M+H].

33.g

aus dem Produkt von Bsp. 37.g nach chromatografischer Trennung die beiden diastereomeren Racemate von (RS)- oder (SR)-2-[(RS)-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carbonsäure-acetat (1:1), ISP-MS: 565.3 [M+H], 587.2 [M+Na].

33.h

aus dem Produkt von Bsp. 37.h das (RS)-1-[2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-cyclopentancarbonsäure-acetat (1:2), ISP-MS: 517.2 [M+H], 539.3 [M+Na].

40 33.i

aus dem Produkt von Bsp. 37.i das (RS)-[2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-diphenyl-essigsäure-acetat (1:1), ISP-MS: 615.3 [M+H].

33.j

aus dem Produkt von Bsp. 37.j nach chromatografischer Trennung die beiden Epimeren:

45 1. (S)-2-[(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-4-tert-butoxycarbonylamino-buttersäure-acetat (1:3) und
 2. (S)-2-[(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-4-tert-butoxycarbonylamino-buttersäure-acetat (1:3), ISP-MS: 606.1 [M+H], 628.2 [M+H].

50 33.k

aus dem Produkt von Bsp. 37.k nach chromatografischer Trennung die beiden Epimeren:

55 1. (S)-2-[(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-3-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure-acetat (1:1) und
 2. (S)-2-[(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-3-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure-acetat (1:1), ISP-MS: 592.2 [M+H].

Beispiel 34

[0081] Analog Bsp. 32 erhielt man

5 34.a
aus dem Produkt von Bsp. 38.a das (RS)-2-[2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-benzoësäure-acetat (1:1), ISP-MS: 525.1 [M+H].
34.b
aus dem Produkt von Bsp. 38.b das (RS)-3-[2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-benzoësäure-acetat (1:1), ISP-MS: 525.1 [M+H].
34.c
aus dem Produkt von Bsp. 38.c das (RS)-4-[2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-benzoësäure-acetat (1:1), ISP-MS: 525.1 [M+H].

15 Beispiel 35

[0082] Analog Bsp. 32 erhielt man aus dem Produkt von Bsp. 39 das Gemisch aus (RS)- und (SR)-3-[(RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-3-phenyl-propionsäure.

20 Beispiel 36

[0083]

36.1
25 Zu einer Lösung von 777 mg des in Beispiel 25 hergestellten Materials in 10 ml DMF wurden 335 mg L-Alaninmethylester-hydrochlorid, 1.03 ml Diisopropylethylamin und 1.06 g (Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluoro-phosphat gegeben. Die Reaktionslösung wurde während 2 Std. bei RT gerührt und anschliessend im Hochvakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen und dann mit 10%iger KHCO₃-Lösung, mit 2%iger Zitronensäure, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 823 mg (87%) einer 1:1 Mischung von (S)-2-[(R)- und -(S)-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetylamino]-propionsäure-methylester als festen, farblosen Schaum. ISP-MS: 474.3 [M+H], 496.1 [M+Na], 512.2 [M+K].
36.2
35 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 792 mg des nach Bsp 36.1 hergestellten Materials in 10 ml THF wurden 8.4 ml 1N LiOH-Lösung gegeben. Es wurde während 30 min bei 0°C und während 2 Std. bei RT gerührt. Das THF wurde im Vakuum abdestilliert. Die verbleibende wässrige Lösung wurde mit 1N HCl angesäuert, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Dieser wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 712 mg (91%) eines 1:1 Gemisches von (S)-2-[(R)- und -(S)-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetylamino]-propionsäure als farblosen Feststoff. ISN-MS: 458.3 [M-H].
36.3
40 Zu einer Suspension von 1.04 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 25 ml EtOH wurden 4.1 ml Triethylamin und dann 683 mg des nach Bsp 36.2 hergestellten Materials gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt und anschliessend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/Aceton/H₂O/HOAc 6:2:1:1). Man erhielt 625 mg (86%) eines 1:1 Gemisches von (E)- und/oder (Z)-(S)-2-[(R)- und -(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetylamino]-propionsäure als leicht rosa gefärbtes Lyophilisat. ISP-MS: 493.3 [M+H], 515.3 [M+Na].

Beispiel 37

50 [0084] Analog Bsp. 36 erhielt man aus dem in Bsp 25 hergestellten Material

37.a
55 und L-Phenylalaninmethylester-hydrochlorid eine 1:1 Mischung von (S)-2-[(R)- und -(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetylamino]-3-phenyl-propionsäure-methylester, daraus das 1:1 Gemisch (S)-2-[(R)- und -(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetylamino]-3-phenyl-propionsäure und daraus nach chromatografischer Trennung die beiden Produkte:

(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-[(E)- und/oder - [(Z)-N-hydroxycarbamimidoyl]-phenylamino]-acetyl-amino]-4-tert-butoxycarbonylamino-buttersäure,

37.k

und N- β -Boc-L- α , β -Diaminopropionsäure-methylester-hydrochlorid ein 1:1 Gemisch von (S)-2-[(R)- und -(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetyl-amino]-3-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure-methylester, daraus das 1:1 Gemisch (S)-2-[(R)- und -(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetyl-amino]-3-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure und daraus das 1:1 Gemisch (S)-2-[(R)- und -(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-[(E)- und/oder - [(Z)-N-hydroxycarbamimidoyl]-phenylamino]-acetyl-amino]-3-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure.

10

Beispiel 38

[0085] Analog Bsp. 36 erhielt man aus dem in Bsp 25 hergestellten Material

15 38.a

und 2-Aminobenzoësäure-ethylester den (RS)-2-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetyl-amino]-benzoësäure-ethylester, daraus die (RS)-2-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetyl-amino]-benzoësäure und daraus die (E)- und/oder (Z)-(RS)-2-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetyl-amino]-benzoësäure,

20 38.b

und 3-Aminobenzoësäure-ethylester den (RS)-3-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetyl-amino]-benzoësäure-ethylester, daraus die (RS)-3-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetyl-amino]-benzoësäure und daraus die (E)- und/oder (Z)-(RS)-3-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetyl-amino]-benzoësäure,

25 38.c

und 4-Aminobenzoësäure-ethylester den (RS)-4-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetyl-amino]-benzoësäure-ethylester, daraus die (RS)-4-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetyl-amino]-benzoësäure und daraus die (E)- und/oder (Z)-(RS)-4-[2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetyl-amino]-benzoësäure.

30

Beispiel 39

[0086] Analog Bsp. 36 erhielt man aus dem in Bsp 25 hergestellten Material und D,L-3-Amino-3-phenylpropionsäure-methylester-hydrochlorid die Diastereomerengemische der entsprechenden Nitril-Ester, daraus die entsprechenden Nitril-Säuren und schliesslich das Gemisch (E)- und/oder (Z)-(RS)- und -(SR)-3-[(RS)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetyl-amino]-3-phenyl-propionsäure.

Beispiel 40

40 [0087]

40.a

Eine Suspension von 107 mg des unter Bsp. 33.j erhaltenen Epimerengemisches in 3 ml CH_2Cl_2 wurde mit 0.5 ml Trifluoressigsäure versetzt und während 1 Std. bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/Aceton/ H_2O /HOAc 6:2:2:4). Man erhielt 79 mg (85%) einer Mischung von (S)-4-Amino-2-[(R)- und -(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-buttersäure-acetat (1:1) als beiges Lyophilisat.

40.b

Analog Bsp. 40.a erhielt man aus dem unter Bsp. 33.k erhaltenen Epimerengemisch das eine 1:1 Mischung von (S)-3-Amino-2-[(R)- und -(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-propionsäure-acetat (1:1) in 44% Ausbeute als beiges Lyophilisat.

Beispiel 41

55 [0088]

41.a

Analog Bsp. 32 erhielt man via (E)- und/oder (Z)-(S)-[(R)- oder -(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-

hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetylamino]-phenyl-essigsäure:

5 a) die (S)-[(R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-
essigsäure und
b) die (S)-[(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-
essigsäure.

10 41.b
Das in 41.a eingesetzte Amidoxim wurde analog Bsp. 37 ausgehend von nach Bsp. 25 erhaltenem Material und (S)-Phenylglycine-methylester über die entsprechenden Nitril-Ester und daraus den entsprechenden Nitril-Säuren hergestellt.

Beispiel 42

15 [0089]

42.a

Analog Bsp. 41, jedoch unter Verwendung von (R)-Phenylglycin-methylester-hydrochlorid anstelle von (S)-Phenylglycin-methylester-hydrochlorid, erhält man die beiden Epimeren

20 1. (R)-[(R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essig-
säure und
2. (R)-[(S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essig-
säure.

25 42.b
Analog Bsp. 41, jedoch unter Verwendung von p-Amino-L-phenylalanin-ethylester-dihydrochlorid anstelle von (S)-Phenylglycin-methylester-hydrochlorid, erhält man das 1:1 Gemisch (S)-3-(4-Amino-phenyl)-2-[(R)- und -[(S)-2-(4-
benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetylamino]-propionsäure-ethylester, daraus

30 1. das 1:1 Gemisch (E)- und /oder (Z)-3-(4-Amino-phenyl)-2-[(R)- und [(S)-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetylamino]-propionsäure-ethylester, daraus
2. das 1:1 Gemisch (S)-3-(4-Amino-phenyl)-2-[(R)- und -[(S)-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-propionsäure-ethylester acetat (1:1) und schliesslich daraus nach chromatografischer Trennung
35 3. das (S)-3-(4-Amino-phenyl)-2-[(R)-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-propionsäure-acetat (1:3) und
4. das (S)-3-(4-Amino-phenyl)-2-[(S)-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-propionsäure-acetat (1:3), ISP-MS: 568.3 [M+H], 590.3 [M+Na].

40 Beispiel 43

[0090]

45 43.1

Analog Bsp. 26 erhielt man aus 3,5-Dimethoxybenzaldehyd, 4-Aminobenzonitril und Benzylisonitril den (RS)-(4-Cyano-phenylamino)-(3,5-dimethoxy-phenyl)-essigsäure-methylester.

43.2

Analog Bsp. 25 erhielt man aus dem unter 43.1 hergestellten Produkt die (RS)-(4-Cyano-phenylamino)-(3,5-dimethoxy-phenyl)-essigsäure.

43.3

Analog Bsp. 41 erhielt man aus der unter 43.2 hergestellten Säure und dem (S)-Phenylglycin-methylester-hydrochlorid nach chromatografischer Trennung des Epimerengemisches die beiden Produkte

55 a) (S)-[(R)-2-(4-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-acetylamino]-phenyl-essigsäure-acet-
tat (1:1.6) und
b) (S)-[(S)-2-(4-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-acetylamino]-phenyl-essigsäure-acet-
tat (1:1.75), ISP-MS: 463.2 [M+H].

Beispiel 44

[0091] Analog Bsp. 26 erhielt man aus 3,4-Diethoxybenzaldehyd, 4-Aminobenzonitril und Benzylisonitril die (RS)-(4-Cyano-phenylamino)-(3,4-diethoxy-phenyl)-essigsäure.

5

Beispiel 45

[0092] Eine entgaste Lösung von 147 mg des Produktes aus Bsp. 47.b in 5 ml EtOH, 5 ml THF, 2 ml H₂O und 1 ml HOAc wurde mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt und während 5 Std hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/Aceton/H₂O/HOAc 6:2:1:1). Man erhielt 80 mg (56%) (RS)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(3,4-dihydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid-acetat (1:1) als farbloses Lyophilisat. ISP-MS: 541.2 [M+H].

10

Beispiel 46

15

[0093] In Analogie zu Bsp. 45 erhielt man

46.a

aus dem Produkt von Bsp. 48.a das (RS)-N-Benzyl-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-methyl-acetamid, ISP-MS: 509.5 [M+H],

46.b

aus dem Produkt von Bsp. 48.b das (RS)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(4-sulfamoyl-phenyl)-ethyl]-acetamid, ISP-MS: 588.4 [M+H],

46.c

aus dem Produkt von Bsp. 48.c das (RS)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-acetamid-acetat (1:1), ISP-MS: 510.3 [M+H],

46.d

aus dem Produkt von Bsp. 48.d das (RS)-N-[2-(4-Amino-phenyl)-ethyl]-2-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-acetat (1:1), ISP-MS: 523.4 [M+H],

30

46.e

1. aus dem Diastereomeren aus Bsp. 48.e.1 das entsprechende (R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid-acetat (1:1) und

2. aus dem Diastereomeren aus Bsp. 48.e.2 das entsprechende (S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid-acetat (1:1), ISP-MS: 525.2 [M+H],

46.f

1. aus dem Diastereomeren aus Bsp. 48.f.1 das entsprechende (R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(S)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid-acetat (1:1) und

2. aus dem Diastereomeren aus Bsp. 48.f.2 das entsprechende (S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(S)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid-acetat (1:1), ISP-MS: 525.4 [M+H],

45

46.g

1. aus dem Diastereomeren aus Bsp. 48.g.1 das entsprechende (R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(R)-1-phenyl-ethyl]-acetamid-acetat (1:1) und

2. aus dem Diastereomeren aus Bsp. 48.g.2 das entsprechende (S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(R)-1-phenyl-ethyl]-acetamid-acetat (1:1), ISP-MS: 509.4 [M+H],

50

46.h

1. aus dem Diastereomeren aus Bsp. 48.h.1 das entsprechende (R)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(S)-1-phenyl-ethyl]-acetamid-acetat (1:1) und

2. aus dem Diastereomeren aus Bsp. 48.h.2 das entsprechende (S)-2-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-N-[(S)-1-phenyl-ethyl]-acetamid-acetat (1:1), ISP-MS: 509.4 [M+H].

Beispiel 47

[0094]

5 47.a

Analog Bsp. 36.1 erhielt man aus 388 mg des Produkts aus Bsp. 25 und 184 mg 3-Hydroxythyramin 323 mg (62%) (RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[2-(3,4-dihydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamid als festen farblosen Schaum. ISN-MS: 522.1 [M-H].

47.b

10 Analog Bsp. 36.3 erhielt man aus 258 mg des unter Bsp. 47.a erhaltenen Produktes 222 mg (81%) des (RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[2-(3,4-dihydroxy-phenyl)-ethyl]-acetamides als farbloses Pulver. ISP-MS: 557.2 [M+H].

Beispiel 48

15

[0095] Analog dem Verfahren beschrieben in Beispiel 36.1 und 36.3 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

[0096] Aus dem Produkt von Beispiel 25:

20 48.a

und N-Benzylmethylamin, über das Zwischenprodukt (RS)-N-Benzyl-2-(4-benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-methyl-acetamid das (E)- und/oder (Z)-(RS)-N-Benzyl-2-(4-benzylxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-methyl-acetamid,

48.b

und 4-(2-Aminoethyl)-benzolsulfonsäureamid, über das Zwischenprodukt (RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[2-(4-sulfamoyl-phenyl)-ethyl]-acetamid, das (E)- und/oder (Z)-(RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[2-(4-sulfamoyl-phenyl)-ethyl]-acetamid,

48.c

und 2-(2-Aminoethyl)pyridin, über das Zwischenprodukt (RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-acetamid das (E)- und/oder (Z)-(RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-acetamid,

48.d

und 4-Nitrophenethylamin über das Zwischenprodukt (RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-acetamid das (E)- und/oder (Z)-(RS)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-acetamid,

48.e

und (R)-Phenylglycinol und nach chromatografischer Trennung die beiden Diastereomeren (R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[(R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid und (S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[(R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid;

40

1. aus dem ersten Diastereomeren erhielt man (E)- und/oder (Z)-(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid, und
2. aus dem zweiten Diastereomeren erhielt man (E)- und/oder (Z)-(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(S)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid,

45 48.f

und (S)-Phenylglycinol und nach chromatografischer Trennung die beiden Diastereomeren (R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[(S)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid und (S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[(S)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid;

50

1. aus dem ersten Diastereomeren erhielt man (E)- und/oder (Z)-(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(S)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid und
2. aus dem zweiten Diastereomeren erhielt man (E)- und/oder (Z)-(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(S)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-acetamid,

55 48.g

und (R)-1-Phenylethylamin und nach chromatografischer Trennung die beiden Diastereomeren

1. (E)- und/oder (Z)-(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-

[(R)-1-phenyl-ethyl]-acetamid und

2. (E)- und/oder (Z)-(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(R)-1-phenyl-ethyl]-acetamid,

5 48.h

und (S)-1-Phenylethylamin und nach chromatografischer Trennung die beiden Diastereomeren (R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[(S)-1-phenyl-ethyl]-acetamid und (S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-N-[(S)-1-phenyl-ethyl]-acetamid;

10

1. aus dem ersten Diastereomeren erhält man (E)- und/oder (Z)-(R)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(S)-1-phenyl-ethyl]-acetamid,

2. aus dem zweiten Diastereomeren erhält man (E)- und/oder (Z)-(S)-2-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-N-[(S)-1-phenyl-ethyl]-acetamid.

15 Beispiel 49

[0097] Analog Bsp. 45 erhält man

49.a

20 aus dem Produkt von Beispiel 50.2 das (RS)-N-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-5-benzylxy-4-methoxy-phenyl]-benzamid-acetat (1:1.5) als farblosen Feststoff,

49.b

aus dem Produkt von Beispiel 51.a das (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-5-benzylxy-4-methoxy-phenyl]-carbamidsäure-methylester-acetat (1:1.3) als farblosen Festkörper,

25 49.c

aus dem Produkt von Beispiel 51.b das (RS)-2-(2-Acetylaminio-4-benzylxy-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-acetat (1:1) als farblosen Festkörper,

49.d

aus dem Produkt von Beispiel 51.c das (RS)-N-Benzyl-2-(4-benzylxy-5-methoxy-2-phenylacetylaminio-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-acetat (1:1) als leicht braunen Festkörper,

49.e

aus dem Produkt von Beispiel 52.3 das (RS)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(4,5-dimethoxy-2-phenylacetylaminio-phenyl)-acetamid-acetat (1:1) als farblosen Festkörper,

49.f

aus dem Produkt von Beispiel 53.a das (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenyl]-carbamidsäure-methylester-acetat (1:1) als leicht braunen Festkörper,

49.g

aus dem Produkt von Beispiel 53.b das (RS)-N-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenyl]-benzamid-acetat (1:1) als farblosen Festkörper, ISP-MS: 538.3 [M+H],

40 49.h

aus dem Produkt von Beispiel 54.3 das (RS)-N-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4-methoxy-phenyl]-benzamid-acetat (1:1) als farbloses Lyophilisat, ISP-MS: 508.3 [M+H],

49.i

aus dem Produkt von Beispiel 55 das (RS)-2-(2-Benzenesulfonylaminio-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-acetat (1:1) als farbloses Lyophilisat, ISP-MS: 544.1 [M+H].

Beispiel 50

[0098]

50

50.1

Zu einer Lösung von 300 mg der nach Beispiel 27 erhaltenen Nitrils in 10 ml THF wurden 0.26 ml Diisopropylethylamin und 0.08 ml Benzoylchlorid gegeben. Die Reaktionslösung wurde während 3 Std. bei RT gerührt. Anschließend wurde das THF im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Cyclohexan/Toluol/Aceton kristallisiert. Man erhält 288 mg (79%) (RS)-N-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-5-benzylxy-4-methoxy-phenyl]-benzamid als leicht braunen Festkörper.

50.2

Analog Bsp. 36.3 erhielt man aus 280 mg des oben hergestellten Materials 254 mg (86%) des (RS)-N-(2-{Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl}-5-benzyloxy-4-methoxy-phenyl)-benzamid als leicht braunen Festkörper.

5

Beispiel 51

[0099] Analog Bsp. 50.1 erhält man aus dem Produkt von Beispiel 27 und

10 51.a

Methylchloroformat das (RS)-(2-{Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl}-5-benzyloxy-4-methoxy-phenyl)-carbamidsäure-methylester,

51.b

Acetylchlorid das (E)- und/oder (Z)-(RS)-2-(2-Acetylamino-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid,

51.c

Phenylacetylchlorid das (E)- und/oder (Z)-(RS)-N-Benzyl-2-(4-benzyloxy-5-methoxy-2-phenylacetylamino-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid.

20 Beispiel 52

[0100]

52.1

25 Analog Bsp. 16 erhielt man ausgehend von 6-Nitroveratrumaldehyd, 4-Aminobenzonitril und Benzylisonitril das (RS)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(4,5-dimethoxy-2-nitro-phenyl)-acetamid in 10% Ausbeute als gelbe Kristalle.

52.2

30 Analog zu Bsp. 27 erhielt man aus der in 52.1 dargestellten Nitroverbindung das (RS)-2-(2-Amino-4,5-dimethoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid in 25% Ausbeute. Leicht graue Kristalle.

52.3

35 Analog Bsp. 50 erhielt man aus der oben dargestellten Anilinverbindung und Phenylacetylchlorid das (E)- und/oder (Z)-(RS)-N-Benzyl-2-(4,5-dimethoxy-2-phenylacetylamino-phenyl)-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid.

35

Beispiel 53

[0101] Analog Bsp. 50 erhält man aus der in 52.2 dargestellten Anilinverbindung und:

40 53.a

Methylchloroformat das (E)- und/oder (Z)-(RS)-[2-{Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl}-4,5-dimethoxy-phenyl]-carbamidsäure-methylester,

53.b

45 Benzoylchlorid das (E)- und/oder (Z)-(RS)-N-[2-{Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxy-carbamimidoyl)-phenylamino]-methyl}-4,5-dimethoxy-phenyl]-benzamid.

Beispiel 54

[0102]

50

54.1

Analog Bsp. 16 erhält man ausgehend von 6-Nitroveratrumaldehyd, 4-Aminobenzonitril und Benzylisonitril das (RS)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(5-methoxy-2-nitro-phenyl)-acetamid in 24 % Ausbeute. Gelbe Kristalle.

55 54.2

Analog Bsp. 27 erhält man aus der oben dargestellten Nitroverbindung das (RS)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(2-amino-5-methoxy-phenyl)-acetamid in 79 % Ausbeute. ISP-MS: 387.1 [M+H], 409.2 [M+Na].

54.3

Analog Bsp. 50 erhält man aus dem in Bsp 54.2 erhaltenen Nitril und Benzoylchlorid das (E)- und/oder (Z)-(RS)-N-[2-[Benzylcarbamoyl]-4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4-methoxy-phenyl]-benzamid.

Beispiel 55

5

[0103] Analog zu Bsp. 50 erhielt man aus in Bsp 54.2 erhaltenen Nitril und Phenylsulfonylchlorid das (E)- und/oder (Z)-(RS)-2-(2-Benzenesulfonylamino-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid.

10

Beispiel 56

[0104]

56.1

15

Analog Bsp. 36.1 erhielt man aus dem nach Bsp. 27 erhaltenen Materials und Methoxyessigsäure das (RS)-N-Benzyl-2-[4-benzyloxy-5-methoxy-2-(2-methoxy-acetylarnino)-phenyl]-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid in 66% Ausbeute. Festkörper.

56.2

20

Analog Bsp. 36.3 wurde das in Bsp. 56.1 hergestellte Nitril in 81% Ausbeute zu (RS)-N-Benzyl-2-[4-benzyloxy-5-methoxy-2-(2-methoxy-acetylarnino)-phenyl]-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid umgesetzt. Leicht brauner Festkörper.

56.3

25

Analog Bsp. 45 wurde das in Bsp 56.2 erhaltene Amidoxim zu (RS)-N-Benzyl-2-[4-benzyloxy-5-methoxy-2-(2-methoxy-acetylarnino)-phenyl]-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid (1:2) reduziert.

25

Beispiel 57

[0105]

30

57.1

Analog Bsp. 36.1 erhielt man aus dem Produkt von Beispiel 27 und N-Boc-Glycin den (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-5-benzyloxy-4-methoxy-phenylcarbamoyl]-methyl]-carbamidsäure-tert-butyl ester in 65% Ausbeute.

57.2

35

Das oben erhaltene Produkt wurde analog Bsp. 36.3 in 65% Ausbeute zu (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-5-benzyloxy-4-methoxy-phenylcarbamoyl]-methyl]-carbamidsäure-tert-butyl ester umgesetzt. Leicht brauner Festkörper.

57.3

40

Eine Lösung von 170 mg des nach Bsp 57.2 erhaltenen Amidoxims in 10 ml EtOH wurde mit einer Spatelspitze Raney-Nickel und ein paar Tropfen Essigsäure versetzt. Dann wurde während 2 Std. hydriert. Anschliessend wurde vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/Aceton/ H₂O/HOAc 6:2:1:1). Die Produktfraktionen wurden eingeeengt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ gelöst, mit 5 ml Trifluoressigsäure versetzt und während 3 Std. bei 0°C gerührt. Dann wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Et₂O kristallisiert. Man erhielt 107 mg (76%) (RS)-2-[2-(2-Amino-acetylarnino)-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl]-N-benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-trifluoroacetat (1:2) als leicht braunen Festkörper.

Beispiel 58

50

[0106] In Analogie zu Bsp. 45 erhält man:

58.a

55

aus dem in Beispiel 59.5 erhaltenen Produkt das (RS)-3-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy-methyl]-benzoësäure-acetat (1:1), ISP-MS: 569.3 [M+H].

58.b

aus dem in Beispiel 60.a erhaltenen Produkt das (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-essigsäure-acetat (1:1).

58.c

aus dem in Beispiel 60.b erhaltenen Produkt das (RS)-4-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy-methyl]-benzoësäure-acetat (1:1), ISP-MS: 569.3 [M+H],
58.d

aus dem in Beispiel 60.c erhaltenen Produkt die (RS)-4-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-butersäure,
58.e

aus dem in Beispiel 61 erhaltenen Produkt die (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4-methoxy-phenoxy]-essigsäure, ISP-MS: M+H [463.2],
58.f

aus dem in Beispiel 62 erhaltenen Produkt das (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,6-dimethyl-phenoxy]-essigsäure-acetat (1:0.5), ISP-MS: 461.3 [M+H], 483.4 [M+Na].
10

Beispiel 59

15 [0107]

59.1

Zu einer Lösung von 2.78 mg 2-Benzyl-2-(2-benzyloxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid in 36 ml THF und 4 ml H₂O wurden 1.18 g 4-Aminobenzonitril und 1.22 ml Benzylisonitril gegeben. Man rührte während 5 min bei RT und versetzte dann mit 2.85 g p-Toluolsulfinsäure. Die Reaktionslösung wurde während 24 Std. bei RT gerührt. Dann wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und dann mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Toluol/Aceton 9:1). Man erhielt 2.13 g (42%) (RS)-N-Benzyl-2-(2-benzyloxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid als hellgelben Feststoff.
20

59.2

Eine Lösung von 1.4 g des in 59.1 erhaltenen Materials in 140 ml EtOH wurde mit 420 mg Pd/C 10% versetzt und während 5 Std. hydriert, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Dieser wurde durch Zugabe von 75 ml Dioxan wieder in Lösung gebracht. Anschliessend wurde vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus EtOH kristallisiert. Man erhielt 907 mg (79%) (RS)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(2-hydroxy-4,5-dimethoxy-phenyl)-acetamid als farblose Kristalle.
30

59.3

Eine Lösung von 418 mg des in 59.2 erhaltenen Materials in 30 ml Aceton wurde mit 415 mg K₂CO₃ und 252 mg Methyl-3-bromomethylbenzoat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 3 Std. unter Rückfluss erhitzt und anschliessend filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/Hexan 2:3). Man erhielt 365 mg (65%) (RS)-3-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy-methyl]-benzoësäure-methylester als farblosen Festkörper.
35

59.4

In Analogie zu Bsp. 36.2 erhielt man aus dem in 59.3 erhaltenen Material die (RS)-3-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy-methyl]-benzoësäure in quantitativer Ausbeute. Farbloser Feststoff.
40

59.5

In Analogie zu Bsp. 36.3 erhielt man aus dem unter 59.4 erhaltenen Material die (E)- und/oder (Z)-(RS)-3-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy-methyl]-benzoësäure in 70% Ausbeute. Farbloser Feststoff.
45

Beispiel 60

50

[0108] Analog Bsp. 59.3 - 59.5 erhielt man aus dem nach Bsp. 59.2 erhaltenen Material und

60.a

Bromessigsäure-ethylester über die Nitrile (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-essigsäure-ethylester und (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-essigsäure die (E)- und/oder (Z)-(RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylaminol-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-essigsäure,
55

60.b

Methyl-4-bromomethylbenzoat über die Nitrile (RS)-4-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy-methyl]-benzoësäure-methylester und (RS)-4-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy-methyl]-benzoësäure die (E)- und/oder (Z)-(RS)-4-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy-methyl]-benzoësäure,

5 60.c

4-Brombuttersäure-ethylester über die Nitrile (RS)-4-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy-buttersäure-ethylester und (RS)-4-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-buttersäure die (E)- und/oder (Z)-(RS)-4-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-buttersäure.

10

Beispiel 61

[0109] Analog Bsp. 60 erhielt man aus (RS)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)-acetamid und Bromessigsäure-ethylester über die Nitrile (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-4-methoxy-phenoxy]-essigsäure-ethylester und (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-4-methoxy-phenoxy]-essigsäure die (E)- und/oder (Z)-(RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4-methoxy-phenoxy]-essigsäure.

[0110] Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

20 61.1

Eine Lösung aus 30 g 2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd in 200 ml Aceton wurde mit 51.2 ml Allylbromid und 81.75 g K₂CO₃ versetzt und während 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend filtrierte man das Reaktionsgemisch. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit H₂O gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde im HV destilliert. Man erhielt 24.5 g (65%) 2-Allyloxy-5-methoxy-benzaldehyd als leicht grünes Oel.

25 61.2

In Analogie zu Bsp. 59.1 erhielt man aus dem oben erhaltenen Aldehyd, 4-Aminobenzonitril und Benzylisonitril das (RS)-2-(2-Allyloxy-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid in 35% Ausbeute. ISP-MS: 428.3 [M+H], 450.1 [M+Na].

30 61.3

Eine Lösung von 4.6 g des oben erhaltenen Nitrils in 140 ml THF wurde mit 249 mg Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) versetzt. Man rührte während 10 min bei RT und gab dann portionenweise 626 mg NaBH₄ zu. Es wurde während 2 Std. bei RT gerührt und anschliessend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mit H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂/EtOAc 9:1 gelöst und mit Aktivkohle entfärbt. Anschliessend wurde aus Et₂O/CH₂Cl₂ kristallisiert. Man erhielt 3.22 g (77%) (RS)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(2-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-acetamid als leicht braunen, kristallinen Festkörper. ISN-MS: 386.1 [M-H].

Beispiel 62

40

[0111] In Analogie zu Bsp. 60 erhielt man aus (RS)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(2-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)-acetamid und Bromessigsäure-ethylester den (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-4,6-dimethyl-phenoxy]-essigsäure-ethylester und daraus die (E)- und/oder (Z)-(RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,6-dimethyl-phenoxy]-essigsäure.

[0112] Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Bsp. 16 aus 3,5-Dimethyl-2-hydroxybenzaldehyd (G. Casiragli et al., J. Chem. Soc. (1980), 1862), 4-Aminobenzonitril und Benzylisonitril hergestellt.

Beispiel 63

50 [0113]

63.1

Eine Lösung von 1.04 g des in Beispiel 59.2 erhaltenen Nitrils, 0.35 ml (S)-Milchsäure-methylester und 785 mg Triphenylphosphin in 75 ml THF wurden mit 0.475 ml Azo-dicarbonsäure-diethylester versetzt und während 4 Std. bei RT gerührt. Anschliessend wurde das THF im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/EtOAc 9:1). Man erhielt 1.145 g (88%) eines 1:1 Gemisches von (R)-2-[2-[(R)- und -(S)-Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-

methoxy-phenoxy]-benzoësäure. Leicht brauner Festkörper. ISP-MS: 525.2 [M+H].

Beispiel 66

5 [0116]

66.1

Eine Lösung von 3 g Vanillin, 11 g Ethyl-3-iodbenzoat und 2.9 g Cu₂O in 5 ml Dimethylacetamid wurden während 24 Std. auf 165°C erhitzt. Man liess auf RT abkühlen und filtrierte. Das Filtrat wurde im HV eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (EtOAc/Hexan 3:7). Man erhielt 1.93 g (32%) 3-(4-Formyl-2-methoxyphenoxy)-benzoësäure-ethylester als leicht braunes Öl.

66.2

Analog Bsp. 59.1 erhielt man aus oben erhaltenem Aldehyd den (RS)-3-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2-methoxy-phenoxy]-benzoësäure-ethylester in 58% Ausbeute. Farbloser Festkörper.

15 66.3

Analog Bsp. 36.2 erhielt man aus dem oben erhaltenen Nitril-Ester die (RS)-3-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2-methoxy-phenoxy]-benzoësäure in 51% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISN-MS: 506.2 [M-H].

66.4

20 Analog Bsp. 36.3 erhielt man aus der oben erhaltenen Nitril-Säure die (RS)-3-(4-{Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl}-2-methoxy-phenoxy)-benzoësäure in 94% Ausbeute. Farbloser Festkörper. ISP-MS: 541.2 [M+H], 563.3 [M+Na].

Beispiel 67

25

[0117] Analog Bsp. 66 erhielt man

67.a

unter Verwendung von Methyl-2-iodbenzoat anstelle von Ethyl-3-iodbenzoat über die entsprechenden Zwischenprodukte 4-(2-Carbomethoxy)phenoxy-3-methoxybenzaldehyd, (RS)-2-[4-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2-methoxy-phenoxy]-benzoësäure-methylester und (RS)-2-[4-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2-methoxy-phenoxy]-benzoësäure die (RS)-2-(4-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-2-methoxy-phenoxy)-benzoësäure,

67.b

35 unter Verwendung von Methyl-4-iodbenzoat anstelle von Ethyl-3-iodbenzoat über die entsprechenden Zwischenprodukte 4-(4-Formyl-2-methoxy-phenoxy)-benzoësäure-methylester, (RS)-4-[4-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2-methoxy-phenoxy]-benzoësäure-methylester und (RS)-4-[4-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2-methoxy-phenoxy]-benzoësäure die (RS)-4-(4-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-2-methoxy-phenoxy)-benzoësäure.

40

Beispiel 68

[0118] Analog Bsp. 66.2-66.4 erhielt man aus 5-Formyl-2,3-dimethoxy-benzoësäuremethylester (F.Y. Wu, D.L. Brink, J. Agric. Food Chem. (1977), 25, 692) über die Zwischenstufen (RS)-5-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2,3-dimethoxy-benzoësäure-methylester,

- 50 a) den (RS)-5-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-2,3-dimethoxy-benzoësäure-methylester und
- b) den (RS)-5-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-2,3-dimethoxy-benzoësäure-methylester und
- c) die (RS)-5-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-2,3-dimethoxy-benzoësäure. Leicht brauner Festkörper.

Beispiel 69

55

[0119]

69.1

Analog Bsp. 59.1 erhielt man aus 6-Bromveratrumaldehyd, 4-Aminobenzonitril und Benzylisonitril das (RS)-N-Benzyl-2-(2-bromo-4,5-dimethoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid in 47% Ausbeute. Farbloser Festkörper.

69.2

Eine Lösung von 2.4 g des in Bsp. 69.1 erhaltenen Nitrils in 10 ml Dimethylacetamid wurde mit 0.41 ml Acrylsäure, 1.51 ml Triethylamin, 22 mg Palladiumacetat und 122 mg Tri-o-tolylphosphin versetzt und während 2 Std. auf 120 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit 1N HCl auf pH 1 gestellt und dann mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Et₂O verrührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und im HV getrocknet. Man erhielt 1.71 g (73%) (E)-(RS)-3-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxyphenyl]-acrylsäure als beigen Festkörper.

69.3

Eine Lösung von 236 mg des oben erhaltenen Nitrils in 2 ml EtOH und 3 ml THF wurde mit 5 ml 1N HCl und 106 mg Pd/C 10% versetzt und während 2 Std. hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert. Das Filtrat wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 44 mg (18%) (RS)-3-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenyl]-propionsäure als leicht gelben Festkörper.

69.4

Analog Bsp. 36.3 erhielt man aus dem in Bsp. 69.3 erhaltenen Nitrils die (E)-und/oder (Z)-(RS)-3-[2-[Benzylcarbamoyl-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-methyl]-4,5-dimethoxy-phenyl]-propionsäure in 26 % Ausbeute. Beiges Lyophilisat.

69.5

Reduktion des oben erhaltenen Amidoxims analog Bsp. 45 ergab die (RS)-3-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxyphenyl]-propionsäure in 62% Ausbeute. Weisses Lyophilisat.

25 Beispiel 70

[0120]

70.1

30 Analog Bsp. 16 erhielt man aus 3-Nitrobenzaldehyd, 4-Aminobenzonitril und Benzylisonitril das (RS)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(3-nitro-phenyl)-acetamid in 11% Ausbeute. Hellgelber, kristalliner Festkörper. ISP-MS: 387.2 [M+H], 409.3 [M+Na].

70.2

35 Eine Lösung von 1.4 g der oben erhaltenen Nitroverbindung in 80 ml THF wurde mit 140 mg Pd/C 10% versetzt und während 6 Std. hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 19:1). Man erhielt 1.15 g (89%) (RS)-2-(3-Amino-phenyl)-N-benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid als gelben Schaum. ISP-MS: 357.2 [M+H], 379.3 [M+Na].

70.3

40 Analog Bsp. 50.1 wurde das oben erhaltene Amin mit Acetylchlorid in 99% Ausbeute zu farblosem (RS)-2-(3-Acetylamino-phenyl)-N-benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-acetamid umgesetzt. ISP-MS: 399.4 [M+H], 421.3 [M+Na], 437.3 [M+K].

70.4

45 Analog Bsp. 36.3 erhielt man ausgehend vom obigen Nitril das (E)- und/oder (Z)-(RS)-2-(3-Acetylamino-phenyl)-N-benzyl-2-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid in quantitativer Ausbeute. Farbloser Festkörper.

70.5

50 Analog Bsp. 45 wurde das unter Bsp 70.4 erhaltene Amidoxim in 65% Ausbeute zu (RS)-2-(3-Acetylamino-phenyl)-N-benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-acetat (1:1) reduziert. Farbloses Pulver.

50 Beispiel 71

[0121] In eine Lösung von 386 mg des Nitrils aus Bsp 70.1 in 20 ml MeOH und 10 ml CHCl₃ wurde während 2 Std. bei 5-10°C trockenes HCl-Gas eingeleitet. Anschliessend wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 ml mit NH₃ gesättigtem MeOH aufgenommen. Die Lösung wurde über Nacht bei RT stehenge lassen, dann während 4 Std. auf 40°C erhitzt und anschliessend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 160 mg (35%) (RS)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3-nitro-phenyl)-acetamid-acetat (1:1) als gelben Festkörper. ISP-MS: 404.4 [M+H].

Beispiel 72

[0122] Eine Lösung von 201 mg 2,6-Dimethoxy-isonicotin-aldehyd (I. Kompis et al., Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. (1977), 12, 531) und 575 mg 4-Aminobenzamidin-ditoluolsulfonat in 4.8ml THF/H₂O 9:1 wurde mit 0.15 ml Benzylisonitril versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 6 Std. bei RT gerührt und anschliessend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Diethylether suspendiert. Der Feststoff wurde abfiltriert und aus EtOH/Wasser umkristallisiert. Man erhielt 2.02 g (28%) (RS)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2,6-dimethoxy-pyridin-4-yl)-acetamid als farblosen kristallinen Feststoff.

10 Beispiel 73

[0123] Analog zu Bsp. 72 erhielt man

73.a
15 aus 4,6-Dimethoxy-picolinaldehyd (I. Kompis et al., Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. (1977), 12, 531), 4-Amidino-benzamidin-ditoluolsulfonat und Benzylisonitril das (RS)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(4,6-dimethoxy-pyridin-2-yl)-acetamid in 41% Ausbeute, farbloser kristalliner Festkörper,
73.b
20 aus 4-Benzylxyloxy-3,5-dimethoxybenzaldehyd, 4-Amidinobenzamidinditoluolsulfonat und Benzylisonitril das (RS)-N-Benzyl-2-(4-benzylxyloxy-3,5-dimethyl-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid in 23% Ausbeute. Farbloser kristalliner Festkörper.

Beispiel 74

25 [0124] Analog Bsp. 1 erhielt man

74.a
30 aus 3-Benzylxyloxy-5-propoxy-benzaldehyd, 4-Aminobenzamidin-dihydrochlorid und Benzylisonitril das (RS)-N-Benzyl-2-(3-benzylxyloxy-5-propoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid.
74.b
35 aus 3,5-Bis(benzylxyloxy)-benzaldehyd, 4-Aminobenzamidin-dihydrochlorid und Benzylisonitril das (RS)-N-Benzyl-2-(3,5-bis-benzylxyloxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid-hydrochlorid.

Beispiel 75

35 [0125]

75.a
40 Analog Bsp. 59.1 erhielt man aus 2,6-Diethoxy-pyridine-4-carbaldehyd (I. Kompis et al., Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. (1977), 12, 531), 4-Aminobenzonitril und Benzylisonitril das (RS)-N-Benzyl-2-(4-cyano-phenylamino)-2-(2,6-diethoxy-pyridin-4-yl)-acetamid.
75.b
45 Analog Bsp. 71 erhielt man aus dem Produkt von Bsp 75.a das (RS)-N-Benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-2-(2,6-diethoxy-pyridin-4-yl)-acetamid-hydrochlorid.

Beispiel 76

[0126]

50 76.1
Eine Lösung von 5 g 2-Hydroxy-4-nitro-benzonitril (W.Borsche, Ann. Chem. (1912) 390, 1) in 80.5 ml Isopropanol wurde mit 1 g Pd/C 10 % versetzt und während 1.5 Std. hydriert. Anschliessend wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Man erhielt 3.3 g (80%) 4-Amino-2-hydroxy-benzonitril.
76.2
55 Analog Bsp. 59.1 erhielt man aus dem Nitril von Bsp. 76.1, 4-Benzylxyloxy-3-ethoxybenzaldehyd und Benzylisonitril das (RS)-N-Benzyl-2-(4-benzylxyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-cyano-3-hydroxy-phenylamino)-acetamid.
76.3
Analog Bsp. 12 erhielt man aus oben erhaltenen Material das (RS)-N-Benzyl-2-(4-benzylxyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-

[3-hydroxy-4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-phenylamino]-acetamid.

76.4

Reduktion des Amidoxims aus Bsp. 76.3 analog Bsp. 45 ergab das (RS)-N-Benzyl-2-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-3-hydroxy-phenylamino)-acetamid.

5

Beispiel 77

[0127]

10 77.1

Eine Lösung von 14.35 g 4-Benzyl-2-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-3-hydroxy-phenylamino)-acetamid in 175 ml MeOH wurde mit 5.9 g 4-Aminobenzonitril versetzt und während 1 Std. bei RT gerührt. Dabei entstand eine Suspension, welche mit 6.1 ml Benzylisonitril versetzt und dann auf 0°C gekühlt wurde. Anschliessend wurde innert 15 min 19 ml Bortrifluorid-ethyletherat zugetropft. Man liess auf RT erwärmen und rührte während 1.5 Std. nach, wobei eine Lösung entstand. Diese wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 330 ml MeOH und 3.6 ml H₂O gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, wobei ein Feststoff auskristallisierte. Dieser wurde abfiltriert, mit MeOH/H₂O 8:2 und Et₂O gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 16.3 g (61%) (RS)-(4-Benzyl-2-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-3-hydroxy-phenylamino)-acetamid.

77.2

20 Eine Lösung von 4.47 g des oben erhaltenen Nitrils in 100 ml THF wurde mit 1.79 g Pt/C 5% versetzt und während 1 Tag hydriert. Anschliessend wurde vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Toluol/EtOAc 2:1). Man erhielt 2.24 g (50%) (RS)-(2-Amino-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-essigsäure-methylester als leicht orangen Festkörper. ISP-MS: 440.3 [M+Na].

25 77.3

Eine Lösung von 1.79 g des in Bsp 77.2 erhaltenen Materials in 60 ml CH₂Cl₂ wurde mit 4 ml DMF sowie 2.21 ml Diisopropylethylamin versetzt und auf 0°C gekühlt. Dann wurden innert 20 min 1.21 ml Phenylsulfonylchlorid in 10 ml CH₂Cl₂ zugetropft. Man liess innert 3 Std. auf RT aufwärmen. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Toluol/EtOAc 4:1). Man erhielt 635 mg (21%) (RS)-[4-Benzyl-2-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-3-hydroxy-phenylamino)-acetamid.

77.4

30 Analog Bsp. 25 erhielt man aus 795 mg des in Bsp 77.3 erhaltenen Nitrils die (RS)-[4-Benzyl-2-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-3-hydroxy-phenylamino)-acetamid. Diese wurde analog Bsp. 36.1, jedoch unter Verwendung von (S)-Phenylglycin-methylester anstelle von L-Alaninmethylester-hydrochlorid, zu einem 1:1 Gemisch von (S)-[(R)- und -(S)-2-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-3-hydroxy-phenylamino)-acetamid] umgesetzt. Letzteres wurde wiederum in 20 ml THF gelöst und mit 11 ml 1N LiOH-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 6 Std. auf 60°C und über Nacht auf 40°C erhitzt. Anschliessend wurde das THF im Vakuum abdestilliert. Die verbleibende wässrige Lösung wurde mit 2%iger Zitronensäure verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 25 ml EtOH gelöst und mit 3.07 ml Triethylamin sowie 794 mg Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt, dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch zweimalige Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/Aceton/H₂O/HOAc 6:2:1:1) gereinigt. Man erhielt 256 mg (29%) eines 1:1 Gemisches von (S)-[(R)- und -(S)-2-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-3-hydroxy-phenylamino)-acetamid] und -(Z)-N-hydroxycarbamimidoyl-phenylamino]-acetamid. ISP-MS: 710.1 [M+H], 732.2 [M+Na].

77.5

40 Eine Lösung von 190 mg oben erhaltenen Amidoxims in 8 ml EtOH und 1 ml HOAc wurde mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt und über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhielt die beiden Epimeren

50 a) (S)-[(R)-2-(2-Phenylsulfonylamino-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-3-hydroxy-phenylamino)-acetamid] und
b) (S)-[(S)-2-(2-Phenylsulfonylamino-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-3-hydroxy-phenylamino)-acetamid] beide als farblose Lyophilisate. ISP-MS: 694.2 [M+H].

Beispiel 78

[0128]

5 78.1

Zu einer Lösung von 14.3 g 4-Benzylxy-5-methoxy-2-nitrobenzaldehyd in 350 ml Allylalkohol wurden 5.9 g 4-Aminobenzonitril gegeben. Die gelbe Suspension wurde während 1.5 Std. bei RT gerührt. Dann wurden 6.1 ml Benzylisonitril zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt. Es wurden 19 ml Bortrifluorid-etherat zugetropft. Man liess die Suspension auf RT erwärmen. Anschliessend wurde der Festkörper abfiltriert, mit Diethylether nachgewaschen und in 200 ml Allylalkohol sowie 18 ml Wasser suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Toluol/Aceton 9:1). Das Produkt wurde auf THF/Hexan umkristallisiert. Man erhielt 7.35 g (45%) (RS)-(4-Benzylxy-5-methoxy-2-nitro-phenyl)-(4-cyano-phenylamino)-essigsäure-allylester als hellgelbe Kristalle. ISN-MS: 472.1 [M+H].

15 78.2

Zu einer Lösung von 7.1 g des unter Bsp 78.1 erhaltenen Nitrils in 75 ml THF wurden 2 g Dimedon (5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexandion) und 1.8 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 30 min bei RT gerührt, anschliessend mit Aktivkohle versetzt, nochmals während 30 min bei RT gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch zweimalige Chromatographie an Kieselgel gereinigt (erst $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1, dann EtOAc). Man erhielt 2.25 g (35%) (RS)-(4-Benzylxy-5-methoxy-2-nitro-phenyl)-(4-cyano-phenylamino)-essigsäure als gelben Festkörper. ISP-MS: 434.3 [M+H].

78.3

Analog Bsp. 36.1 erhielt man aus 1.67 g des unter Bsp 78.2 erhaltenen Nitrils und (S)-Phenylglycin-methylester anstelle von L-Alaninmethylester-hydrochlorid 1.03 g (46%) einer 1:1 Mischung von (S)-[(R)- und [(S)-2-(4-Benzylxy-5-methoxy-2-nitro-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure-methylester als rotbraunen, festen Schaum. ISP-MS: 581.1 [M+H], 603.0 [M+Na].

78.4

Analog Bsp. 27 erhielt man aus 636 mg der Nitroverbindung aus Bsp 78.3 235 mg (40%) eines 1:1 Gemisches aus (S)-[(R)- und -(S)-2-(2-Amino-4-benzylxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure-methylester als farblosen, kristallinen Feststoff. ISN-MS: 549.1 [M+H].

78.5

Analog Bsp. 50.1 erhielt man aus 100 mg des obigen Amino-Nitrils und Phenylacetylchlorid 118 mg (98%) einer 1:1 Mischung von (S)-[(R)- und -(S)-2-(4-benzylxy-5-methoxy-2-phenylacetylamino-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure-methylester als farblosen, festen Schaum. ISN-MS: 667.2 [M+H].

78.6

Analog Bsp. 36.2 erhielt man aus 108 mg des in Bsp 78.5 erhaltenen Nitrils 104 mg (98%) einer 1:1 Mischung aus (S)-[(R)- und -(S)-2-(4-Benzylxy-5-methoxy-2-phenylacetylamino-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure als festen, leicht gelben Schaum. ISP-MS: 655.1 [M+H].

78.7

Analog Bsp. 36.3 erhielt man aus 180 mg (des obigen Nitrils 133 mg (70%) eines 1:1 Gemisches von (S)-[(R)- und -(S)-2-(4-Benzylxy-5-methoxy-2-phenylacetylamino-phenyl)-2-[4-[(E)- und/oder -(Z)-N-Hydroxycarbamimidoyl]-phenylamino]-acetylamino]-phenyl-essigsäure als farbloses Pulver. ISP-MS: 688.2 [M+H], 710.1 [M+Na].

78.8

Aus dem Epimerengemisch aus Bsp. 78.7 erhielt man analog Bsp. 33 und nach chromatografischer Trennung des Produktes an Kieselgel die beiden Epimeren

- 50 a) (S)-[(R)-2-(2-Benzenesulfonylamino-4-benzylxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure-acetat (1:1) und
- b) (S)-[(S)-2-(2-Benzenesulfonylamino-4-benzylxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure -acetat (1:1), beide als farblose Pulver. ISP-MS: 672.3 [M+H].

Beispiel 79

[0129] Analog Bsp. 78.5 - 78.8 erhielt man aus dem Produkt von Bsp. 78.4, jedoch unter Verwendung von Essigsäureanhydrid anstelle von Phenylacetylchlorid, nach chromatografischer Trennung die beiden Epimeren (S)-[(R)-2-(2-Acetylamino-4-benzylxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure und (S)-2-(2-Acetylamino-4-benzylxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-cyano-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure. Diese wurden über die jeweiligen Amidoxime zu den beiden Epimeren

5 a) (S)-[(R)-2-(2-Acetylamino-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure-acetat und
 b) (S)-[(S)-2-(2-Acetylamino-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetylamino]-phenyl-essigsäure-acetat umgesetzt. ISP-MS: 596.2 [M+H].

5 Beispiel 80

10 [0130] Eine Lösung von 0.024 ml) 4-Fluorbenzoylchlorid in 1.0ml THF und 0.5ml DMF wurde mit 0.038 ml N,N-Diisopropylethylamin versetzt und während 5 Minuten bei RT gerührt. Anschliessend wurden 100 mg des Produktes aus Beispiel 5.g zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Es wurden nochmals 0.024 ml 4-Fluorbenzoylchlorid und 0.1 ml N,N-Diisopropylethylamin zugesetzt und während 3 Std. bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Hexan/EtOAc 2:1). Das Produkt wurde aus Et₂O kristallisiert.
 15 Man erhielt 20 mg (17%) (RS)-N-[Amino-(4-[[benzylcarbamoyl-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-methyl]-amino]-phenyl)-methylen]-4-fluoro-benzamid als kristallinen Feststoff. ISP-MS: 631.2 [M+H].

Beispiel 81

20 [0131] Analog Bsp. 80 erhielt man aus dem Produkt aus Beispiel 5.g und 2-Benzylloxymethylbenzoylchlorid den (RS)-Benzoesäure-2-[[amino-(4-[[benzylcarbamoyl-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-methyl]-amino]-phenyl)-methylen]-carbamoyl]-benzylester in 21% Ausbeute. Gelber kristalliner Feststoff. ISP-MS: 747.4 [M+H].

Beispiel 82

25 [0132] Analog Bsp. 80 erhielt man aus dem Produkt von Beispiel 5.g und p-Nitrophenyl-(2,2,2-trichlorethyl)-carbonat den (RS)-[Amino-(4-[[benzylcarbamoyl-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-methyl]-amino]-phenyl)-methylene]-carbamidsäure-2,2,2-trichloro-ethylester in 60% Ausbeute. Kristalliner Festkörper. ISP-MS: 683.1 [M+H].

30 Beispiel 83

35 [0133] Analog Bsp. 80 erhielt man aus dem Produkt von Beispiel 5.g und Methyl-(4-nitrophenyl)-carbonat den (RS)-[Amino-(4-[[benzylcarbamoyl-(4-benzyloxy-3-ethoxyphenyl)-methyl]-amino]-phenyl)-methylen]-carbamidsäure-methylester in 91% Ausbeute als Festkörper. ISP-MS: 567.3 [M+H].

40 [0134] Eine Verbindung der Formel I, ein Hydrat, ein Solvat oder ein Salz davon kann als Wirkstoff zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, wie die folgenden, verwendet werden.

45

50

55

5

10

15

20

25

Beispiel A	
	pro Tablette
Wirkstoff	200 mg
mikrokristalline Cellulose	155 mg
Maisstärke	25 mg
Talk	25 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg
	<u>425 mg</u>

Beispiel B	
	pro Kapsel
Wirkstoff	100,0 mg
Maisstärke	20,0 mg
Milchzucker	95,0 mg
Talk	4,5 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	<u>220,0 mg</u>

Patentansprüche

30 1. N-(Carbamimido-phenyl)-glycinamidderivate der Formel

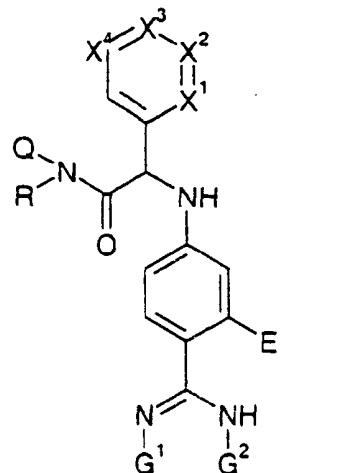
35

40

45

50

worin



E Wasserstoff oder OH,

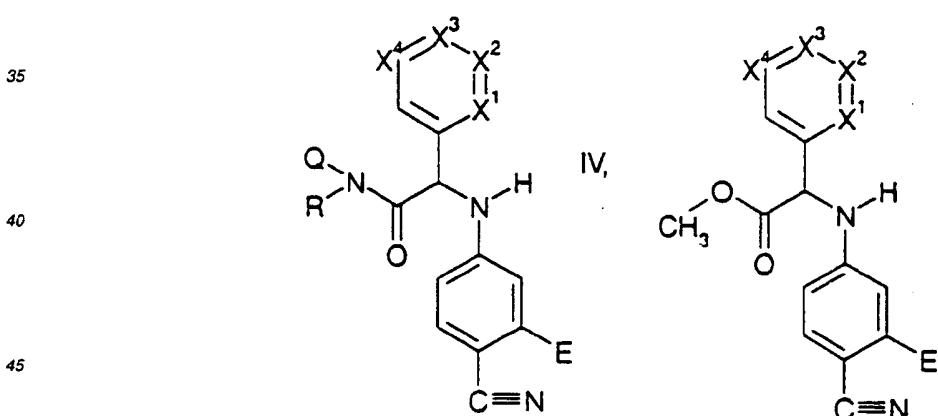
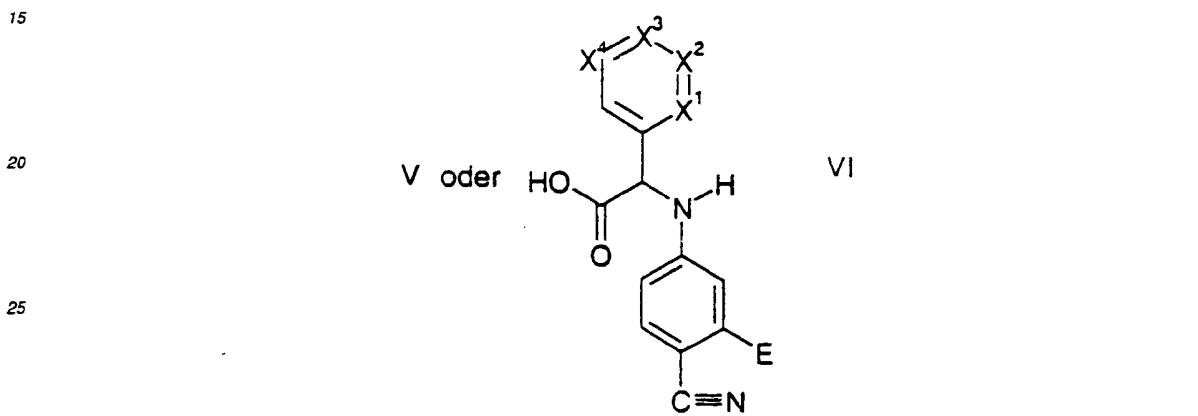
Q Wasserstoff oder Alkyl,

55 R Aryl, Cycloalkyl oder durch R¹, R² und R³ substituiertes Alkyl,R¹ Wasserstoff, COOH, COO-Alkyl oder Aryl,R² Wasserstoff, Aryl, Cycloalkyl oder Heteroaryl,R³ Wasserstoff, Aryl oder (in einer anderen als die α -Stellung zum N-Atom an dem die Alkyl-

5	N(Q,R)	gruppe R gebunden ist) OH, Alkoxy oder gegebenenfalls geschütztes Amino, durch COOH oder COO-Alkyl substituiertes Pyrrolidino, Piperidino oder 1,2,3,4-Tetrahydrosochinolin-3-yl,
10	drei von X ¹ bis X ⁴	unabhängig voneinander eine Gruppe C(R ^a), C(R ^b) oder C(R ^c) und das vierte eine Gruppe C(R ^d) oder N,
15	R ^a bis R ^d	unabhängig voneinander H, OH, NO ₂ , Dialkyl-amino, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkyloxy, Heteroaryl-alkyloxy, Heterocycl-alkyloxy, COOH, COO-Alkyl, NH-SO ₂ -Alkyl, NHSO ₂ -Aryl, NHCO-Alkyl, NHCO-Aryl, NHCOO-Alkyl, NHCO-Alkyl-NH ₂ , NHCO-Alkyl-NH-G, Aralkyl-CONH, Alkyl-O-alkyl-CONH, Aryl-O-alkyl-CONH, Alkyl-COOH, Alkyl-COO-alkyl,
20	O-Alkyl-COOH oder O-Alkyl-COO-alkyl, oder zwei benachbarte Gruppen R ^a bis R ^d zusammen Alkylendioxy sind, wobei nicht mehr als drei von R ^a bis R ^d die gleiche Bedeutung haben sollen und X ¹ nicht CCOOH oder CCOO-Alkyl sein soll,	
25	G	eine Aminoschutzgruppe und
30	eins von G ¹ und G ²	Wasserstoff und das andere Wasserstoff, Alkyl, OH, Alkoxy, Aroyl, Alkanoyl-OCH ₂ , Aroyl-OCH ₂ oder eine Gruppe COO-R ^g oder OCO-R ^g , R ^g gegebenenfalls durch Halogen, OH, Alkoxy, COOH oder COO-Alkyl substituiertes Alkyl,
35	20 sowie Hydrate oder Solvate und physiologische verwendbare Salze davon.	
40	2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin E, G ² und Q Wasserstoff,	
45	R Alkyl, Aryl, Aralkyl, Benzhydryl, Cycloalkyl-alkyl oder Heteroaryl-alkyl, G ¹ Wasserstoff, OH oder COO-Alkyl, X ¹ bis X ⁴ eine Gruppe C(R ^a) bis C(R ^d) und R ^a bis R ^d unabhängig voneinander H, OH, NO ₂ , Dialkyl-amino, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkyloxy, Heteroaryl-alkyloxy, Heterocycl-alkyloxy, COO-Alkyl, NHSO ₂ -Alkyl oder NHSO ₂ -Aryl sind, wobei nicht mehr als drei von R ^a bis R ^d die gleiche Bedeutung haben sollen und X ¹ nicht COO-Alkyl sein soll.	
50	3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin E, G ¹ , G ² und Q Wasserstoff sind.	
55	4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 3, worin R durch R ¹ , R ² und R ³ substituiertes Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl, insbesondere worin R ¹ Aryl, speziell Phenyl, oder COOH, R ² Wasserstoff oder Aryl, speziell Phenyl, und R ³ Wasserstoff ist.	
60	5. Verbindungen nach Anspruch 1, 3 oder 4, worin X ¹ bis X ⁴ eine Gruppe C(R ^a) bis C(R ^d), insbesondere worin R ^a H, Aralkyloxy, speziell Carboxy-benzyloxy; NHSO ₂ -Aryl, speziell Phenylsulfonyl-amino; Aralkyl-CONH, speziell Phenylacetyl-amino, oder O-Alkyl-COOH, speziell Carboxymethoxy, R ^b H oder Alkoxy, speziell Methoxy oder Ethoxy, R ^c H, Alkoxy, speziell Methoxy; oder Aralkyloxy, speziell Benzyloxy, und R ^d H oder Alkoxy, speziell Methoxy ist.	
65	6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 nämlich:	
70	(R,S)-N-Benzyl-2-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid, 2-(2-Phenylsulfonyl-amino-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl)-N-benzyl-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamid.	
75	7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 und 3-5 nämlich:	
80	(RS)-[2-(4-Benzyl-2-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamido)-diphenyl-essigsäure,	
85	(RS)- und (SR)-3-[(RS)-2-(4-Benzyl-2-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamido)-3-phenyl-propionsäure,	
90	(S)-[(R)-2-(4-Benzyl-2-(4-benzyloxy-3-ethoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetamido)-phenyl-essigsäure,	
95	(S)-[(S)-2-(4-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-acetamido]-phenyl-essigsäure.	

(RS)-3-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy-methyl]-benzoë-säure,
 (RS)-[2-[Benzylcarbamoyl-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-4,5-dimethoxy-phenoxy]-essigsäure,
 (S)-[(R)-2-(2-Phenylsulfonylamino-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-phenylessigsäure,
 (S)-[(S)-2-(2-Phenylsulfonylamino-4-benzyloxy-5-methoxy-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-phenyl-essigsäure,
 (S)-[(R)-2-(4-Benzyl-5-methoxy-2-phenylacetyl-amino-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-phenyl-essigsäure
 (S)-[(S)-2-(4-Benzyl-5-methoxy-2-phenylacetyl-amino-phenyl)-2-(4-carbamimidoyl-phenylamino)-acetyl-amino]-phenyl-essigsäure

8. Verbindungen der Formel



worin E, Q, R und X¹ bis X⁴ die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 haben.

50 9. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung nach einem der Anprüche 1-7 als Wirkstoff.



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE															
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betriftt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)												
A	WO 97 30971 A (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL) 28. August 1997 * Ansprüche; Beispiele; Tabellen 1B,2 *	1-9	C07C257/18 C07C259/18 C07C255/59 C07C271/64 C07D295/08 A61K31/16 A61K31/395												
A	EP 0 739 886 A (LG CHEMICAL) 30. Oktober 1996 * Ansprüche; Beispiele *	1-9													
A	WO 96 37464 A (G. D. SEARLE) 28. November 1996 * Ansprüche; Beispiele *	1-9													
RECHERCHIERTE SACHGEBiete: (Int.Cl.6)															
C07C C07D A61K															
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Recherchenort</td> <td style="width: 33%;">Abschlußdatum der Recherche</td> <td style="width: 33%;">Prüfer</td> </tr> <tr> <td>DEN HAAG</td> <td>10. März 1999</td> <td>Zervas, B</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur </td> </tr> <tr> <td colspan="3"> T : der Erfindung z. Z. unterliegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patent o. Ä. Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Antrag o. Ä. Datum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung z. Z. befindliches Dokument L : aus anderen o. Z. Z. kein angefundenes Dokument 8 : Mitglied der gemeinsamen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument </td> </tr> </table>				Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	DEN HAAG	10. März 1999	Zervas, B	KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			T : der Erfindung z. Z. unterliegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patent o. Ä. Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Antrag o. Ä. Datum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung z. Z. befindliches Dokument L : aus anderen o. Z. Z. kein angefundenes Dokument 8 : Mitglied der gemeinsamen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer													
DEN HAAG	10. März 1999	Zervas, B													
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur															
T : der Erfindung z. Z. unterliegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patent o. Ä. Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Antrag o. Ä. Datum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung z. Z. befindliches Dokument L : aus anderen o. Z. Z. kein angefundenes Dokument 8 : Mitglied der gemeinsamen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument															

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 12 2169

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

10-03-1999

im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9730971	A	28-08-1997	AU CA EP	2056197 A 2244851 A 0892780 A		10-09-1997 28-08-1997 27-01-1999
EP 739886	A	30-10-1996	AU CA WO NZ AU JP JP JP US	696380 B 2188690 A 9749673 A 299659 A 7048196 A 2844329 B 8301833 A 11005780 A 5747535 A		10-09-1998 23-04-1998 31-12-1997 19-12-1997 07-05-1998 06-01-1999 19-11-1996 12-01-1997 05-05-1998
WO 9637464	A	28-11-1996	US AU	5625093 A 5794096 A		29-04-1997 11-12-1996

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)